7

Laboratoire microbiologique de Barcelone

A L' ACADÉMIE DES SCIENCES DE PARIS

REVENDICATION

DE LA PRIORITÉ

de la

DÉCOUVERTE DES VACCINS DU CHOLÉRA ASIATIQUE

faite sous les auspices de la Municipalité de Barcelone

PAR LE

Dr. D. J. Ferrán

BARCELONE

Imprimerie des Successeurs de N. Ramírez et Cie

Passage d'Escudellers, 4

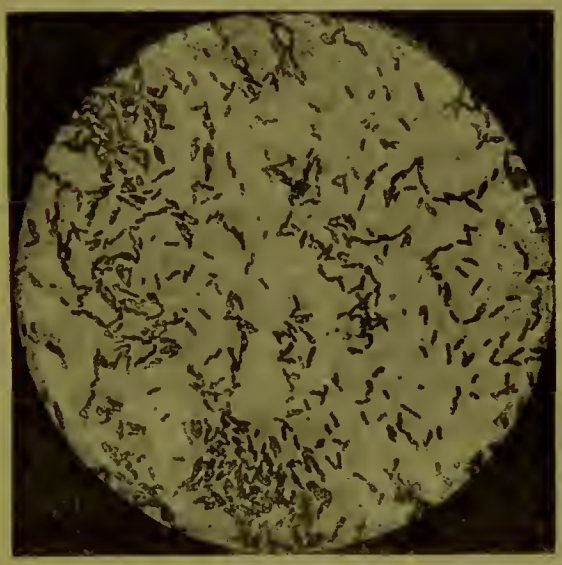
1888

P17 - 1880

BACILLUS-VIRGULE

Préparation et cliché de M.M. Ferrán et Pauli

AGRAND.T = 1 × 850



« Sublato jure nocendi »

A l'Académie des Sciences de Paris

Monsieur le PRESIDENT,

Vu l'impression de nouveauté produite au sein de cette illustre Académie par les travaux du Dr. Gamaleïa concernant la prophylaxie du choléra asiatique, travaux qui, à l'exception du fait relatif à l'exaltation de la virulence du bacillus-virgule dans le pigeon, sont les mêmes, quant au fond, que ceux que j'eus l'honneur de présenter à cette corporation en 1885 et 1886,

J'ai cru convenable de renouveler l'envoi de mes notes, afin qu'un oubli involontaire ne puisse donner lieu à ce que mes droits de priorité à la découverte des vaccins du choléra asiatique soient frustrés.

Je viens, en conséquence, prier de nouveau très-instamment l'Académie de vouloir bien prendre en considération mes notes antérieures dont je lui adresse ci-joint une copie, et de les étudier comparativement avec les travaux du savant professeur russe.

Veuillez agréer, Monsieur le Président, l'assurance de mon profond respect.

J. FERRÁN

Barcelone le 8 Octobre 1888

Pathologie expérimentale sur l'action pathogène et prophylactique du bacillus-virgule

---

Note du Dr. Jaime Ferrán

Tortosa, le 31 Mars, 1885

Lorsqu'on injecte dans le tissu cellulaire sous-cutané d'un petit cochon d'Inde une culture de bacillus-virgule dont la semence provient de colonies qui ont évolutionné sur des plaques (ces colonies étant engendrées par des germes procédant directement des excréments d'un cholérique), il se produit deux ordres de faits, les uns locaux et de nature phlegmasique, les autres généraux qui accusent une profonde hyposthénie.

On obtient le maximun de virulence en semant une goutte de magma blanc opaque, procédant d'une ou de plusieurs colonies, dans du bouillon très-nutritif et légèrement alcalin; l'incubation faite dans l'étuve à 37^0 ne devant durer que juste le temps nécessaire pour que le bouillon devienne trouble. Si la semence que l'on a employée est très-virulente, on obtient une culture qui peut tuer un cobaye, à la dose de deux à quatre centimètres cubes. Si la semence n'est pas assez virulente, ce résultat ne s'obtient que par l'emploi de plus fortes doses. La phlegmasie locale est caractérisée par un infarctus chaud et douloureux qui peut tomber sous forme d'escarre couenneuse; la plaie qui en résulte gúerit spontanément et sans jamais

donner lieu à la formation de pus ni à des symptômes de putridité.

Les symptômes généraux qui apparaissent, sont une rapide hypothermie avec abaissement de la température physiologique qui est de 40° dans le rectum; l'on s'en rend compte en y introduisant, à quatre centimètres, le réservoir du thermomètre. Lorsque ces symptômes sont plus rapides et plus violents, il est facile de remarquer que la phlegmasie locale n'a pas d'importance.

Si l'on prend une goutte de sang d'un animal injecté encore vivant, et qu'on la sème dans une petite quantité de bouillon, on obtient, au bout de 24 à 48 heures d'incubation à+37°, une culture pure de spirilles, avec laquelle on pourrait reproduire la même maladie en séries indéfinies.

L'examen microscopique de la sérosité qui flue des incisions faites à la partie qui a reçu l'injection, offre les particularités suivantes:

1° Microglobulie extraordinaire au point de faire naître des doutes sur la nature de l'objet que l'on examine, tant il diffère des hématies ordinaires. Beaucoup de ces globules sont hérissés de pointes aiguës et se meuvent réellement; mais leur mouvement est dû au choc des microbes contre ces pointes.

2° Spirilles et virgules presque invisibles à cause de la vitesse de leurs mouvements.

3° Cellules sphériques, pleines de granulations; quelques-unes d'entre-elles ont une petite sphérule que ses dimensions rendent plus visible et qui semble être une de ces hématies dégénérée.

4° Éléments lenticulaires de surfaces et contours unis; ces éléments varient dans leurs dimensions entre 5 et 20$^{mm.}$; leur aspect ne permet pas de les confondre avec les autres éléments déjà décrits. Comme cette humeur est relativement dépourvue d'hématies et que la couleur rouge y prédomine notablement, on paraît fondé à croire que cette couleur provient de la dissolution de l'hémoglobine.

Les cultures en série dans la gélatine conservent assez bien leur virulence; elles s'atténuent au contraire dans le bouillon, au bout d'un certain temps.

Il est difficile, avec des cultures atténuées, d'obtenir les résultats dont je viens de m'occuper, à moins d'employer des doses considérables.

Les bougies neuves à filtres Chamberland, soumises à la pression d'une atmosphère, donnent passage aux germes. Pour s'en convaincre, il suffit de semer 15 ou 20 gouttes de liquide de culture dans une petite quantité de bouillon. Si l'on emploie les dites bougies déjà usées, la filtration résulte parfaite; et si l'on injecte à un cobaye une dose de 12c. c. de culture ainsi filtrée, il ne se produit chez lui qu'un léger malaise qui disparaît bientôt.

Si l'on prend un lot de cobayes et qu'on leur injecte la moitié de la dose qui suffirait pour les tuer, cette injection produit chez eux l'immunité et les rend capables de résister aux doses qui auparavant les auraient tués infailliblement. C'est un résultat qu'il est facile de contrôler d'une manière qui ne permet aucun doute; il suffit pour cela de prendre deux lots de cobayes de même âge, dont l'un ait été d'avance doté d'immunité au moyen des injections. Si l'on injecte des doses mortelles aux individus des deux lots, il arrivera que ceux qui ont été cholérisés précédemment résisteront, tandis que les autres succomberont ou tout au moins deviendront gravement malades.

Effets du microbe chez l'homme.—L'injection, dans la région du triceps brachial, de huit gouttes d'une culture virulente très-récente, donne lieu à un infarctus douloureux et chaud qui empêche tous mouvements du bras; cet état n'a d'autre conséquence qu' une fièvre localisée qui bientôt disparaît spontanément: trois heures après l'injection, l'évolution de cette phlegmasie commence et continue pendant 24 heures environ, après quoi tout malaise disparaît presque complètement sans qu'il se produise ni phlegmons ni escarres.

Lorsqu'on injecte un demi centimètre cube à chaque bras, les symptômes locaux s'accentuent et il en apparaît d'autres géné-

raux. Si l'on a égard aux caractères plus saillants observés dans chaque individu, on arrive à former un tableau général dont la ressemblance avec le vrai choléra n'est pas discutable: perfrigération de marbre, état lipothymique, lassitude générale, crampes, vomissements, tête lourde, sueurs froides et visqueuses, évacuations plus fréquentes que de coûtume, sans arriver toutefois à la vraie diarrhée du choléra.

Tous ces symptômes d'hyposthénie sont suivis d'une hyperthermie générale qui monte jusqu'à 2°,5 au dessus de la température normale. Ce qu'on remarque plus fréquemment dans ce cas, ce sont des frissons plus ou moins accentués, lassitude générale, tête lourde, tendance à vomir et fièvre. Tout ce syndrôme dont l'aspect est imposant, cesse après 24 ou 36 heures, sans qu'il soit besoin de recourir à la thérapeutique. Ces symptômes sont parfois plus accentués; le sang, pris alors dans n'importe quelle partie du corps, a les mêmes caractères que celui procédant de cobayes soumis à l'expérience dont nous avons déjà parlé, moins la présence des bacilles en quantité appréciable. La microglobulie se manifeste aussi quoique à un degré plus faible. On remarque également des cellules lymphatiques et des corps discoïdes de grandeurs diverses.

Si, après six ou huit jours à compter de l'injection d'un demi centimètre cube à chaque bras, on injecte au même sujet une autre quantité égale de liquide doué du même degré de virulence, il ne se produit pas de symptômes généraux de perfrigération, et c'est à peine si l'on remarque les symptômes locaux beaucoup moins accentués d'ailleurs.

De tous ces faits si clairement définis et si faciles à reproduire, l'on peut déduire, avec preuves à l'appui, les conclusions suivantes:

1° La possibilité de la cholérisation chez l'homme comme chez les cochons d'Inde par voie hypodermique.

2° Que la prophylaxie de la cholérisation s'obtient au moyen d'injections graduées quant à la virulence et quant aux doses.

Je me tiens à la disposition de l'Académie pour reproduire sous ses yeux les expériences que je viens de décrire.

Ce travail ayant les conditions requises aux effets du prix Bréant, je prie l'Académie de vouloir bien me compter au nombre de ceux y aspirant.

Ampliation à la note envoyée le 31 Mars à l'Académie des sciences, sur l'action pathogène et prophylactique du bacillus-virgule

MADRID, LE 11 JUILLET 1885

Lorsque j'eus l'honneur d'adresser ma dernière note à cette savante Académie, je crus m'être exprimé assez clairement au sujet de la vaccine expérimentale du choléra, et que, partant, cette question pouvait dès lors être abordée par tous les panspermistes qui voudraient l'appliquer à la prophylaxie du choléra asiatique. Mais, puisque l'on m'attribue des réserves scientifiques auxquelles je n'ai même pas songé, je me propose de démontrer, dans cette ampliation à ma note, l'inexactitude de pareilles suppositions, me bornant à signaler seulement les points de ma note antérieure qui montreront au grand jour les obscurités visées par ceux qui parlent de mes prétendus secrets.

Qu'on lise le second paragraphe de la susdite note dans lequel j'expose la manière d'obtenir la culture virulente; que l'on voie ensuite comment dans un autre passage (dans les premier et second paragraphes de la partie qui a trait aux effets produits chez l'homme), je dis que celui-ci supporte un centimètre cube de culture virulente.

De la seconde conclusion il ressort, sans qu'il soit besoin de faire un grand effort pour le comprendre, et avec toute la clarté possible, que la prophylaxie peut s'obtenir au moyen de doses graduées, sans atténuation d'aucune espèce.

Il n'existe donc pas de secret. Après que j'ai affirmé qu'une culture ayant le maximum de virulence est bien tolérée par l'homme et que les doses graduées de la même culture produisent des effets prophylactiques, il n'est pas possible de désirer une révélation plus complète du prétendu secret.

Je m'offris d'ailleurs à faire personnellement devant cette savante Académie, au cas où elle le désirerait, une démonstration expérimentale des faits consignés dans ma note.

HYGIÈNE

Note sur la prophylaxie du choléra au moyen d' injections hypodermiques de culture de bacillus-virgule

MADRID LE 11 JUILLET 1885

Dans ma dernière note (1) présentée à cette Académie des sciences, m'occupant de l'action pathogène des injections du bacillus-virgule, j'indiquai que la culture douée de son maximun de virulence était parfaitement tolérée par l'homme; j'exposai également qu'une seconde dose, égale à la première, ne déterminait pas d'effets généraux, pourvu que la virulence de cette der-

(1) Voir la note du 31 Mars.

nière fût aussi égale à celle de la première dose, d'où il devait résulter nécessairement que la première inoculation donne l'immunité pour mieux résister aux effets de la seconde.

L'application de ces expériences ayant été faite à la prophylaxie du choléra, les résultats obtenus sont véritablement surprenants; à tel point que, sans craindre que des expériences postérieures viennent le démentir, j'affirme devant cette savante Académie, dans la présente note, que le moyen d'arrêter brusquement une épidémie de choléra est d'ores et déjà au pouvoir de la science: de nombreuses statistiques, que je soumettrai sous peu de jours à l'examen de cette illustre corporation, prouveront l'évidence de cette assertion.

Le moyen d'obtenir l'immunité contre le choléra est simple en même temps qu'il est inoffensif. Le vaccin n'est autre chose que le microbe-virgule du choléra asiatique en culture pure dans du bouillon très-nutritif; le degré de virulence est, jusqu'à un certain point, en raison directe de la richesse ou densité de la culture en germes. L'aération, entr'autres circonstances, favorise la densité de la culture.

Le meilleur vaccin est le plus virulent, c'est-à-dire celui qui détermine, chez les individus inoculés, un nombre plus grand de cas de choléra expérimental.

La dose que l'on doit employer pour tous les âges, à partir de deux ans, est celle d'un centimètre cube à chaque bras. Les symptômes qui apparaissent, si alarmants qu'ils soient, n'exigent jamais les secours de la thérapeutique.

Pour que l'immunité soit profonde, trois (1) inoculations sont nécessaires, une chaque cinq jours. Dose: deux centimètres cubes, dont un à chaque bras; région: le tissu cellulaire du triceps brachial; total, six centimètres cubes de culture virulente.

---

(1) Quoique une seule inoculation pratiquée en injectant 2c.c. de culture vivante confère un degré suffisant d'immunité pour que l'on ait peu à redouter le danger de l'infection, nous conseillons deux revaccinations afin d'atteindre un degré plus absolu d'immunité. Durant l'épidémie de 1885, un grand nombre se bornèrent à une seule revaccination.

Le microbe ne se reproduit pas dans ce tissu, et il travaille à créer une habitude au poison qu'il produit lui-même. L'immunité, créée de cette manière, n'est donc autre chose qu'un phénomène d'habitude contre le toxique qui peut être élaboré et absorbé au cas d'une infection intestinale spontanée. Les dangers d'invasion et de mort commencent à disparaître cinq jours après la vaccination, et les garanties d'immunité augmentent avec les vaccinations successives.

L'élimination du toxique de ce champignon par les seins des femmes vaccinées, détermine chez les enfants allaités un choléra expérimental toujours peu dangereux. Le lait, les déjections, la sueur et les vomissements ne donnent pas de virgules par culture.

Tous les troubles occasionnés par ce toxique paraissent être dûs à une action exercée sur les centres nerveux.

Si l'on ne veut pas obtenir des symptômes généraux par la vaccination, l'on doit opérer avec une culture moins chargée de germes; elle constitue le premier vaccin.

Il reste encore à préciser la durée maxima de l'immunité, cependant nous pouvons, dès à présent, en fixer le minimun á deux mois.

Note remise à l' Académie des Sciences de Paris sur le vaccin chimique du choléra

(31 Juillet 1885)

Dans ma dernière note adressée à cette savante Académie, j'exposai l'idée que l'immunité déterminée par les injections hypodermiques du bacillus-virgule pouvait être interprétée comme étant le résultat de l'habitude de l'organisme au poison de ce

microbe. Ma supposition avait pour fondement cette circonstance que le bacillus-virgule ne pouvait se reproduire dans le tissu cellulaire; mais, ceci était insuffisant pour démontrer d'une manière irréfutable qu'il n'était question que d'une habitude semblable à celle que peut produire une substance chimique dépourvue de vie, parce qu'il était logique d'admettre que le microphyte, quoique ne se reproduisant pas, continuât à vivre, et que les effets prophylactiques pussent s'attribuer à des phénomènes purement vitaux.

Un chemin bien direct m'était donc tout tracé pour arriver à élucider la nature vraie du phénomène: je n'avais qu'à étudier les effets pathogènes et prophylactiques d'une culture morte.

Si, après m'être assuré de la mort d'une culture au moyen d'une semence qui demeure infructueuse, j'injecte à un lot de cochons d'Inde une quantité de deux à huit centimètres cubes de culture morte, ces animaux deviennent malades avec tous les symptômes décrits dans ma première note. Si, une fois rétablis, je leur injecte une dose de culture vivante, capable de déterminer la mort chez des animaux semblables et de même taille, ils supportent impunément cette dose, tandis que ceux qui n'avaient pas été déjà inoculés au moyen de la culture morte meurent sous l'action de la culture vivante.

Ainsi donc, étant établi que cette culture morte ne manque pas d'action sur l'homme puisqu'elle produit chez lui presque tous les mêmes effets que ceux qu'y produit la culture du bacillus vivant, entr' autres l'immunité, contre les effets généraux déterminés par une injection semblable à la première, il est logique d'admettre que ces injections soient préventives contre le choléra asiatique.

Si l'effet finissait par se généraliser, on devrait appliquer à l'étude des effets obtenus par le vaccin artificiel, le même crytérium qu'à celle des résultats produits par certains médicaments et certains poisons. L'intensité des phénoménes cliniques serait toujours en rapport avec le poids de l'individu et la quantité de vaccin ou de matière toxique injectée. D'après ceci, la mort

par le choléra serait due à l'adaptabilité extraordinaire du champignon cholérigène à l'intestin, car la quantité de la plante vénéneuse qui se forme dans ce milieu est, dans ce cas, très-considérable, et l'intoxication cholérique est de beaucoup au dessus du maximun de résistance individuelle. Ceci ne saurait arriver lorsqu'on peut limiter la dose du poison en limitant la production du bacillus, comme cela se fait dans la vaccination, et surtout en nous servant d'une culture morte, dans laquelle cette limitation est encore plus absolue.

Le plus ou moins d'adaptabilité d'un microbe mort ou vivant, le plus ou moins de facilité d'en perpétuer l'espèce, est chez les microbes, comme chez tous les êtres, le résultat de deux facteurs, également puissants, le sujet et le milieu. Cela étant ainsi, l'on comprend aisément que l'adaptation puisse se réduire à zéro, de même qu'elle peut augmenter sans exercer une action directe quelconque sur le champignon pathogène: il suffit pour cela de changer les conditions d'un milieu.

Nous avons deux exemples de ce qui précède dans le microbe du choléra et dans celui du charbon symptômatique. Dans le premier cas, le tissu cellulaire, ne se prêtant pas à l'adaptation du bacillus-virgule, le change en vaccin sans que ses principes aient perdu leur toxicité; et, dans le second cas, on obtient le même effet d'une façon toute différente par rapport à la bactérie spécifique: l'un et l'autre de ces microbes seraient mortifères, si on les logeait dans un terrain favorable à leur multiplication, le duodanum pour le bacillus-virgule, et le tissu cellulaire laxe pour le microbe du charbon symptômatique.

Par ce qui précède, le problème des vaccins chimiques paraît résolu. Je me permets en outre d'émettre, dès à présent, cette idée qu'il est possible d'obtenir des vaccins chimiques de tous les microbes pathogènes, dont les principes actifs ne seraient pas altérables par des causes capables d'amener leur mort; il importerait fort peu d'ailleurs, pour obtenir ces résultats, que leurs principes actifs pussent ou non être isolés par la chimie. Nous avons donc en perspective la possibilité d'obtenir l'immunité contre le cho-

léra, au moyen de formes pharmacologiques, dont la base est le champignon cholérigène ou son principe actif, si toutefois il est logique de prévoir que ces moyens ne finiront pas par acquérir la valeur pratique des injections hypodermiques du bacillus-virgule.

Ce fait que les champignons pathogènes morts produisent l'immunité contre leur propre effet, ne manque pas d'analogies dans les études toxicologiques. Dans certains villages de l'Aragon, où les champignons macroscopiques vénéneux poussent en abondance, les gens de la campagne, poussés par la misère, finissent par en manger des quantités, après s'y être peu à peu habitués, non sans souffrir de graves altérations dans leur santé, altérations quelquefois suivies de mort et produites par les premières ingestions de ces thalophytes.

Le fait de la non altération de la toxicité des champignons microscopiques après leur mort ne manque pas non plus de précédents: on sait que certains microbes pyogéniques déterminent la formation du pus, même quand on les a injectés après leur mort.

Je ne m'attarderai pas à démontrer l'importance de cette théorie des vaccins chimiques, ni à détailler l'immensité des horizons qu'elle ouvre à la bactériologie appliquée, car l'évidence en est complète.

Je prie l'Académie de vouloir bien prendre cette note en considération, pour les effets du prix Bréant.

Note adressée à l' Académie des Sciences de Paris le 13 Janvier 1886

LE PRINCIPE ACTIF DU BACILLUS-VIRGULE, COMME CAUSE DE MORT ET D'IMMUNITÉ.

Dans une note adressée par l'un de nous à l'Académie des Sciences, le 31 Juillet dernier, il était dit que le bacillus-virgule injecté mort, donne l'immunité contre les effets du même bacillus injecté vivant, et il en résultait la possibilité de nous défendre contre les maladies virulentes, en ayant soin de nous habituer à la substance chimique active des microbes qui les engendrent. Nous venons apporter aujourd'hui de nouvelles preuves en confirmation des idées déjà émises.

Première expérience.—On prend dix cochons d'Inde, du poids de 130 grammes chacun, et on les inocule hypodermiquement dans les proportions suivantes:

1	cent.	cube	de culture	morte	à 2	cobayes;
2	»	»	»	»	à 2	»
3	»	»	»	»	à 2	»
4	»	»	»	»	à 2	»
5	»	»	»	»	à 2	»

Huit jours après, on répète la même opération dans le même ordre et les mêmes proportions. Une troisième inoculation a lieu dans les mêmes conditions, après un nouvel intervalle de huit jours.

Les effets obtenus par ces diverses opérations sont, quoique moins prononcés, les mêmes que ceux décrits dans notre première note; et, si nous tenons compte de la matière injectée, nous sommes autorisés à établir:

1° Que ces effets sont proportionnels, jusqu'à un certain point, à la quantité de matière injectée.

2° Que ces effets décroissent à mesure que de nouvelles inoculations sont pratiquées sur l'animal.

Deuxième expérience.—On détermine d'abord la plus faible dose de culture vivante qu'il est nécessaire d'inoculer à un cobaye pour le tuer sûrement; et, quelle qu'elle soit, on l'injecte à dix cochons d'Inde, précédemment inoculés à doses différentes de microbe mort. Le phénomène que l'on observe alors est l'opposé de celui remarqué dans la précédente expérience.

Les effets sont en proportion inverse avec la dose de culture morte injectée dans la première expérience. C'est ainsi que les cobayes, qui furent inoculés au moyen des doses les moins fortes, sont précisément ceux qui subissent, à un plus haut degré, les effets de cette seconde inoculation.

L'habitude, c'est-à-dire la résistance acquise, augmente, jusqu'à un certain point, en raison de la quantité de toxique injectée.

Troisième expérience.—On a extrait d'une culture de bacillus-virgule son principe actif, au moyen d'un des procédés employés pour l'obtention des alcaloïdes. Nous avons essayé plusieurs de ces procédés et, entr'autres, celui de Stas Otto; un autre semblable à celui employé par Bergmann pour extraire la pepsine; la précipitation par le tannin; l'emploi d'une base énergique, etc., etc. Nous avons apporté des modifications à ces diverses expériences, afin de soustraire l'alcaloïde à l'action de l'oxigène, lequel semble modifier extraordinairement ses propriétes physiologiques.

Ces divers procédés nous donnent un produit doué de propriétés absolument identiques, et dont les effets physiologiques ont une ressemblance surprenante avec ceux décrits dans la note précédente.

On dissout, dans une quantité de six centimètres cubes d'eau, le principe actif extrait d'un litre de culture de bacillus-virgule.

Voici les résultats obtenus par l'injection de ce liquide :

On injecte à six cobayes, d'un poids de 130 grammes chacun, un centimètre cube de la dite solution, entre les tissus cellulaires des parois abdominales. Dix jours plus tard, on procède à une nouvelle injection, à la dose de deux centimètres cubes; et, au bout de dix autres jours, à une troisième injection, à la dose de trois centimètres cubes. Enfin, après un nouvel intervalle de dix jours, on prend un nouveau lot de six cochons d'Inde, qui n'ont point été inoculés, et l'on injecte, à chacun des individus des deux lots, une dose mortelle de culture de bacillus-virgule vivant.

Les six cobayes qui avaient reçu les inoculations de la ptomaïne et qui, par conséquent, avaient acquis un certain degré de résistance, résistent parfaitement et se montrent assez indifférents à l'action pathogène du microbe-virgule; les six autres meurent sans exception.

Quatrième expérience.—On prend six cobayes, d'un poids d'environ 130 grammes, et on leur injecte, toujours hypodermiquement, un centimètre cube de culture vivante. Au bout de cinq jours, nouvelle injection, à la dose de deux centimètres cubes; et, huit jours plus tard, une troisième, à la dose de trois centimètres cubes. Enfin, après un nouvel intervalle de vingt jours, à compter de la première inoculation, on prend un autre lot de six cobayes de même poids, qui n'aient pas déjà subi l'inoculation préventive, et l'on injecte, à chacun des individus des deux lots, une dose mortelle de ptomaïne extraite des cultures du bacillus-virgule. Les résultats sont surprenants: les cobayes vaccinés résistent, tous les autres meurent.

Pour que les résultats soient concluants, il est de la plus grande importance, dans toutes ces expériences, qu'il y ait la plus complète uniformité dans le poids des animaux, dans la nature du bouillon et dans la densité ou richesse en germes des cultures. Le bouillon dont nous nous sommes servis se compose de 16 litres d'eau, 180 centimètres cubes de bouillon Cibils, 30 grammes d'extrait de viande Liébig, et 30 grammes de gélatine.

Les matras, qui reçoivent les cultures, contiennent un litre et sont à demi pleins. On en renouvelle l'air intérieur en ayant soin de ne pas agiter le contenu. Température d'incubation, 37°. Age des cultures, six jours.

Les procédés employés pour extraire la ptomaïne des cultures ont été essayés avec du bouillon ne renfermant pas de microbes. On a injecté, sans résultat, la partie qui contenait le principe actif, lorsqu'il s'agissait de cultures du bacillus-virgule.

Conclusions.—1° Le bacillus-virgule mort donne la résistance contre les effets du bacillus-virgule vivant.

2° Le principe actif du bacillus-virgule, isolé au moyen de procédés connus, donne de l'habitude pour résister aux effets du microbe vivant, et vice-versa.

Conclusion finale.—Dans ces expériences, la cause qui engendre l'immunité et celle qui provoque la mort sont les mêmes, et de nature essentiellement chimique; en conséquence, l'immunité n'est autre chose qu'un fait d'habitude qu'on peut obtenir au moyen d'agents purement chimiques. Ce phénomène appartenant, comme cela est prouvé, à un ordre de faits connus depuis longtemps, celui de l'habitude médicamenteuse au toxique, toutes les théories qu'on a imaginées pour expliquer l'immunité sont superflues.

La théorie qui explique le mieux en quoi consiste l'habitude, pour ce qui est de l'arsenic et de la morphine, expliquera également comment, au moyen de la vaccination, on peut arriver à acquérir l'immunité contre toutes les maladies qui la produisent spontanément.

Nous accompagnons cette note de quatre préparations faites avec la culture que nous avons employée dans nos expériences, et nous prions l'Académie de vouloir bien prendre ces documents en considération pour les effets du prix Bréant.

EXTRAITS DE DIVERS TRAVAUX PUBLIÉS,

QUI NE FURENT PAS PRÉSENTÉS

Á L'ACADÉMIE DES SCIENCES DE PARIS

Quoique les documents transcrits ci-devant, qui se trouvent dans les archives de cette Académie, suffisent pour m'assurer la priorité de la découverte des vaccins du choléra-morbus asiatique, je juge d'un grand intérêt la continuation d'autres références extraites de quelques travaux publiés en 1886, 1885 et 1884, sur le même sujet.

Après notre campagne anticholérique, et en même temps que nous reprenions nos travaux de laboratoire, nous entreprîmes la besogne d'écrire notre doctrine chimique sur l'infection et l'immunité, exposée d'abord dans une brochure signée le 10 novembre 1885 et éditée à Séville sous le titre de «*Breves consideraciones sobre la etiología y profilaxis del cólera morbo asiático*». La doctrine exposée dans cette brochure fut plus tard longuement développée dans notre ouvrage intitulé «*La inoculación preventiva contra el cólera morbo asiático*», édité à Valence quelques mois plus tard. J'ai eu l'honneur de remettre ces deux publications à l'Académie.

Dans la crainte de donner trop d'extension à ce document, nous nous bornerons à donner seulement un extrait de la brochure éditée à ~~Valence~~. Séville

. . . . . .

Contrôle expérimental de la théorie

Dans un bouillon quelconque très-nutritif, preparé avec de la viande ou avec les extraits du commerce, et contenant en outre un ou deux pour cent de gélatine ou une petite quantité de bile de porc, ensemencer quelques gouttes de semence pure, prise d'une colonie sur plaque ou d'un mycoderme jeune, développé dans un matras de culture; avoir soin de remplir seulement la moitié du matras et le placer dans l'étuve d'incubation à 37 degrés, pendant 7 heures ou plus, si cela est nécessaire, jusqu'à ce que le liquide soit devenu très-trouble; renouveler l'air du matras une ou deux fois par jour; au bout de 24 heures, on aura une culture qui, injectée à la dose de 2 ou 3 centim. cubes, donne la mort aux cobayes du poids de 130 grammes: porter la densité en microbes de la culture au maximum, et la soumettre au bain-marie, à la température de 95° pendant 10 minutes, afin de les tuer; cela fait, prendre un lot de dix cobayes ayant chacun un poids approximatif de 130 grammes et injecter

à 2	cobayes,	1	centim. cube	de culture	morte;
à 2	»	2	»	»	;
à 2	»	3	»	»	;
à 2	»	4	»	»	;
à 2	»	5	»	»	;

et l'on pourra observer que le malaise éprouvé par les cobayes sera proportionnel à la quantité de culture injectée.

Répéter la même opération au bout de cinq à huit jours; et enfin, après un nouvel intervalle de huit jours, faire une troisième injection, toujours dans le même ordre et les mêmes proportions. Si, trente-deux jours après que les cobayes ont reçu la première inoculation, on leur injecte à tous une dose de culture vivante, qui soit nécessairement mortelle sans toutefois dépasser, en trop

grande quantité, la limite maxima de résistance d'un cobaye non inoculé et du même poids que ces derniers, l'on observera un phénomène inverse: les cobayes qui ont reçu les plus fortes doses de culture morte et qui ont été plus grièvement malades, sont ceux qui ressentiront le moins les effets de la culture vivante; tandis que le contraire arrive chez ceux qui ont reçu les plus petites quantités de culture morte: ceux-ci deviennent sérieusement malades et meurent. On contrôlera la mort de la culture par l'ensemencement de quelques gouttes du liquide dans de la gélatine ou du bouillon: la stérilité doit en être le résultat; on pourra aussi s'en rendre compte en ensemençant une goutte de sang de l'animal inoculé.

Le résultat de cette expérience est des plus décisifs: le microbe étant mort, nous sommes forcés d'admettre que son poison donne l'immunité contre les effets qu'il est capable de produire. Le champignon du choléra s'adapte avec une docilité extrême à la théorie. La science possède donc le premier vaccin chimique, annoncé *à priori* par la théorie, et confirmé ensuite par les faits.

La même expérience, pratiquée avec des cultures vivantes, nous conduit à des résultats identiques aux précédents, mais on peut réduire au $^1/_6$ les doses injectées.

Ayant recours au principe actif du bacillus-virgule, on peut encore contrôler d'une manière plus directe et plus éloquente la vérité de notre théorie; en effet, si, après avoir obtenu le dit principe actif, suivant quelqu'un des procédés généralement employés pour l'obtention des alcaloïdes, l'on soumet à son influence un lot de cobayes, de poids égal, en leur injectant par voie hypodermique un centimètre cube d'une solution du dit principe, soit un sixième de la quantité du liquide dans lequel la ptomaïne contenue dans un litre de culture se trouve dissoute; si l'on répète, après huit ou dix jours, cette injection, à la dose cette fois de 2 centimètres cubes, et que l'on en pratique enfin une troisième de 3 centimètres cubes, après un même laps de temps, l'on peut facilement observer que si, après avoir laissé passer le temps nécessaire à la disparition des effets locaux occa-

sionnés par les injections, on soumet ce lot, traité par la ptomaïne, et un autre pareil, non traité par la dite ptomaïne, à l'action d'une dose de culture vivante ne dépassant pas trop la limite mortelle, les individus du second lot périssent tous, tandis que ceux du premier lot résistent à cause de l'habitude acquise.

On peut prendre l'expérience antérieure en sens inverse, et l'on obtient un résultat identique: si l'on injecte à un lot de cobayes de même poids, par la voie hypodermique, d'abord 1 centimètre cube de culture vivante (1), ensuite 2 centimètres cubes, et finalement 3 centimètres cubes; si, au bout de quelques jours, l'on injecte à ce lot, et à un autre lot pareil servant de témoin, une dose de ptomaïne ne dépassant pas trop la dose mortelle, on peut observer que seuls les cochons d'Inde, habitués à la culture vivante, offrent de la résistance à l'action de la ptomaïne, tandis que tous les autres meurent.

Pour obtenir dans ces expériences des résultats très-clairs et uniformes, il est indispensable que les animaux employés soient autant que possible du même poids, et que la nature du milieu de culture, sa richesse en germes, et la virulence de ceux-ci n'offrent point de variations sensibles.

. . . . . .

Ce que nous venons d'observer permet du supposer que l'habitude est due à la saturation chimique de quelque composé organique qui réagit avec le poison de ce champignon; le phénomène doit partant obéir à la loi des proportions définies. L'habitude a, en conséquence, sa limite *maxima* qui peut être déterminée expérimentalement, et à laquelle on peut parvenir, progressivement tout au moins, en répétant les injections jusqu'à ce qu'on l'obtienne.

La durée de l'habitude se trouve probablement en raison du plus ou moins de stabilité de la modification chimique établie; la limite *minima*, observée sur les cobayes, fut de huit mois lorsque l'immunité eut atteint le degré *maxima*. La nature de cette

(1) Il s'agit de culture vivante, pas trop virulente.

modification étant telle qu'elle empêche l'adaptation du microbe, l'on devient en même temps réfractaire au poison et à l'invasion de l'agent vivant qui le produit. Ce qu'il y a de plus remarquable dans tout ceci, c'est qu'on trouve ces deux faits presque toujours unis. La loi, d'après laquelle tous les êtres inutilisent le milieu dans lequel ils vivent, vient donc s'accomplir rigoureusement dans la plupart des procès infectieux, et d'une manière très-frappante dans le choléra. D'après ceci, si l'on répète les injections toutes les fois que cela sera nécessaire, on peut arriver à l'immunité absolue contre l'infection, sans prétendre obtenir une résistance complète à toutes les doses du poison chimique isolé. Dans tous les procès infectieux, dans lesquels le milieu inutilisé par le microphyte ne se réhabilite pas rapidement afin de permettre à celui-ci de continuer sa prolifération, il est facile d'obtenir une immunité absolue contre l'infection. Des statistiques nombreuses et soigneusement dressées permettent d'affirmer que l'homme peut absolument être exempt du choléra en s'inoculant trois fois, vu que deux seules inoculations ont suffi pour réduire, d'une manière extraordinaire, les dangers d'invasion et de mort; la première doit être faite à une dose de 2 centimètres cubes de culture; la deuxième, à 3 centimètres cubes, et la troisième à 4 centimètres cubes. Parmi les milliers d'individus inoculés trois fois, pas un seul n'a été attaqué par le choléra. Le microbe ne peut s'adapter dans le tissu cellulaire; mais il ne faut point supposer, pour cela, qu'un individu ne mourrait point sous l'action d'une forte dose de culture virulente: ceci pourrait arriver et arrive en effet dans quelques maladies phytoparasitaires.

Il est donc très-probable qu'un individu réfractaire à l'infection puisse, malgré ceci, succomber à l'action d'une dose de poison produit par le bacillus-virgule, n'excédant pas trop celle jugée capable d'occasionner la mort à un autre individu de même poids, ne possédant pas le degré de tolérance ou de résistance indiqué contre l'invasion. Pour bien se rendre compte de la différence qui existe entre la tolérance du poison et la résistance contre l'invasion, il suffit de ne point perdre de vue que

la maladie infectieuse que nous étudions ne commence jamais par le poison du microbe virgule, indépendamment de celui-ci; mais que l'apparition du premier symptôme est toujours précédée par l'adaptation du microbe dans l'intestin; et, comme pour s'opposer à l'adaptation, il suffit d'un degré de modification préalable, relativement insignifiant, nous en concluons qu'il n'est pas difficile, au moyen d'inoculations préventives, de se rendre réfractaire à l'infection cholérique, et, partant, d'éviter la mort, pourvu que, pour des causes naturelles encore inconnues, ou par des moyens artificiels, ce degré de résistance, produit par l'inoculation, n'ait pas été effacé avant l'invasion du choléra; car, dans ce cas, cette résistance étant effacée, et le microphyte pouvant s'adapter dans l'intestin et y élaborer une quantité de poison dépassant la limite tolérable, la mort doit en résulter infailliblement.

Effets produits sur l'homme.—Dans notre première note, présentée a l'Académie des sciences de Paris, nous exposions que l'homme supportait parfaitement $^1/_2$ centimètre cube de culture virulente dans chaque bras; nous en étions alors au commencement de nos expériences, et nous ne pouvions pas, par conséquent, fixer le maximun de résistance compatible avec la vie. Les nombreuses expériences que nous avons eu l'occasion de faire pendant la dernière épidémie cholérique, nous permettent d'affirmer que certains individus peuvent supporter 4 et même 6 centimètres cubes de culture. Les effets d'une même culture, sur divers individus, offrent des variétés remarquables, quant à leur intensité. Ainsi, la dose de 1 centimètre cube dans le tissu cellulaire de la région du triceps brachial, détermine en cet endroit une sensation de poids, difficulté dans les mouvements du bras, douleur sensible à la pression, rougeur; la chaleur y augmente de 2 degrés et il s'y produit une légère tuméfaction; jamais de suppuration ni escarre; symptômes généraux, caractérisés par un froid plus ou moins accentué; tête lourde, légère réaction fébrile avec nausées. Ces symptômes sont tellement faibles chez tous les individus, qu'ils leur permettent de

vaquer à leurs occupations habituelles. Dans quelques cas, très-rares d'ailleurs, on observe une vraie algidité, des nausées ou vomissements, ventre laxe, crampes légères, tête lourde et réaction fébrile: tous ces symptômes, si alarmants qu'ils puissent paraître, disparaissent sans l'intervention médicale; et cela, dans tous les cas sans exception *(plus de 50,000 observations)*. On peut affirmer que parmi les individus, très-rares d'ailleurs, sur lesquels les effets de l'inoculation se font ainsi sentir, pas un seul n'a dépassé le troisième jour sans être parfaitement rétabli. Il est quelques individus, tellement réfractaires, chez lesquels les effets de la vaccination se font à peine sentir.

Si, cinq à huit jours après la première inoculation, on en pratique une seconde avec la même culture, les effets généraux sont considérablement affaiblis; les effets locaux seuls, mais moins accentués, se reproduisent. Afin de pouvoir nettement observer ce résultat, il faut que la première inoculation ait été pratiquée avec une culture au maximun de densité, et que le même liquide, conservé dans un endroit frais, puisse servir pour la seconde inoculation; ou bien, il faut employer une culture dont la virulence, préalablement essayée, soit égale à celle de la première.

Le germe du choléra n'étant ni septique ni pyogénique, on peut assurer positivement qu'il est impossible qu'il se produise des suppurations ou des infections septiques, si l'on a soin de l'employer à l'état de pureté, et si l'on n'oublie pas d'observer les instructions générales pour la pratique des inoculations.

Le poison du champignon, injecté à la femme pendant l'allaitement, est éliminé par les mamelles, et produit sur les enfants allaités un choléra expérimental assez bien caractérisé.

Plusieurs malades de gastralgie, de dyspepsie et plusieurs de paludisme chronique ont été guéris également par les effets de l'inoculation; on compte, parmi ces malades, deux cas de paralysie rhumatismale invétérée qui ont été radicalement guéris; quelques individus aussi ont éprouvé, dans leur constitution, de

profonds changements favorables, semblables à ceux que l'on observe quelquefois après certains procès infectieux aigus.

Tenant compte de ce fait que les inoculations donnent le plus souvent une fièvre modérée, l'idée nous est venue d'inoculer un malade dans la période algide; le résultat fut favorable; postérieurement, il se fit encore deux essais, mais nous ne pûmes rien conclure ni en faveur de cette application thermo-génératrice du microbe virgule atténué, ni contre elle. Il serait convenable de renouveler les expériences.

Nous espérons que le bacillus-virgule rentrera définitivement dans le domaine de la thérapeutique, comme un agent pyrétogène de premier ordre, et aussi comme puissant moyen pour combattre, sans le moindre danger, plusieurs mycosis, compris sous les noms génériques de dyspepsies, gastralgies, etc., etc. Les champignons pathogènes nous fourniront un nouvel arsenal de ressources thérapeutiques qui seront, sans aucun doute, les plus belles conquêtes de la thérapeutique contemporaine.

L'examen des statistiques déjà publiées suffira pour que les résultats pratiques de l'inoculation puissent être justement appréciés *(Voir la 1re série des statistiques)*. Ces statistiques, avec celles qui paraîtront sous peu, représentent un total de plus de *trente localités*. Les données sont parfaitement compilées, afin de faciliter la vérification de leur rigoureuse exactitude; elles ont été contrôlées avec les registres officiels. Dans la presque totalité des villages, notre intervention s'est bornée à pratiquer les inoculations; mais ce sont les autorités locales, les médecins, la population entière qui se sont imposé, pleins d'enthousiasme, la tâche de contrôler, avec le plus grand soin, les effets prophylactiques du vaccin contre le choléra.

Plusieurs villes, parmi lesquelles Barcelone, Tortosa, La Roda, Salem, Benicolet, Montichelvo et Alfarrasi, furent soumises, á divers degrés, à l'inoculation, avant l'apparition du choléra, sans que la santé des habitants souffrît la moindre altération: l'inoculation ne peut donc déterminer le choléra chez les individus d'une localité ou d'une famille qui ne s'y sont point soumis.

Des données recueillies, il résulte que l'inoculation réduit la gravité du choléra à des proportions moindres que celles qu'offrent les maladies communes; et que, par la répétition des inoculations, on pourrait arriver à réduire à zéro les dangers de l'infection. Nous avons précédemment exposé notre opinion sur le nombre des inoculations et sur les doses de culture nécessaires pour atteindre un tel degré d'immunité.

CONCLUSIONS

. . . . . .

. . . . . .

5° Le choléra est une intoxication aiguë, déterminée par un mycosis intestinal, dont le champignon est le bacillus-virgule.

6° Le poison ou principe actif du champignon microscopique, qui détermine le choléra, est de la nature de ceux auxquels l'homme et certains animaux peuvent s'habituer.

7° La température, nécessaire pour occasionner la mort à ce champignon, ne détruit pas l'activité de son poison.

8° Le champignon, injecté mort en quantité suffisante, peut déterminer les mêmes effets que le champignon vivant.

9° Le principe actif du bacillus-virgule, isolé par des procédés chimiques connus, donne, par l'injection hypodermique, une tolérance qui permet de résister aux effets du microbe injecté vivant et vice-versa.

10° Les effets déterminés par le microbe ou par son principe actif sont, jusqu'à un certain point, proportionnels à la quantité de culture que l'on injecte.

11° L'habitude est, jusqu'à un certain point, proportionnelle au nombre d'inoculations reçues et à la quantité de culture employée pour ces inoculations.

12° Chez l'homme, ce champignon ne s'adapte et ne se reproduit bien que dans le tube intestinal.

13° Le champignon, injecté dans le tissu cellulaire, vit quelque temps, mais ne se généralise pas.

14° Le moyen le plus simple de s'habituer au poison de cette cause pathogène, c'est de procéder par injections hypodermiques, à doses progressivement croissantes: la vaccination anticholérique ne consiste pas en autre chose.

15° Les cultures, douées du maximun de virulence, peuvent, sans le moindre danger, être injectées dans le tissu cellulaire sous-cutané, sans que, si elles son pures, elles produisent jamais de flegmons.

16° Les résultats d'une habitude, à laquelle on est arrivé par ce moyen, se traduisent par une perte progressive de la réceptivité individuelle à contracter le choléra et par une extraordinaire diminution des probabilités de mort, au cas d'infection.

17° La constance et la regularité que nous offrent ces faits, et qui constituent la caractéristique obligée de tous les faits qui sont assujettis à une loi, nous permettent de juger inutiles les mesures sanitaires qui vexent le commerce, et rendent difficiles les relations internationales, ainsi que les rapports entre les villes et leurs habitants.

18° La création d'un Institut international de cholérisation préventive, dans tel endroit qui serait jugé le plus convenable afin d'interdire la sortie à toute personne qui ne serait pas pourvue du certificat de réinoculation récemment délivré, éviterait l'importation du choléra, avec plus de sûreté que les mesures sanitaires actuelles; de même que la cholérisation obligatoire, en cas d'importation, arrêterait les progrès de l'épidémie dès son origine, et cela d'une façon plus sûre et plus efficace, et partant plus économique que les mesures actuelles, repoussées par la pratique comme infructueuses et coûteuses, et aussi parce qu'elles paralysent l'activité de la vie moderne.

Tortosa, le 10 Novembre 1885.

(27 Mars 1885)

D'un article publié dans la Revue «La Independencia Médica de Barcelona», nous transcrivons les paragraphes ci-après:

Si l'on prend de la semence du bacillus-virgule dans les déjections d'un cholérique (1), et si, après cholérisation sur plaque, d'après le procédé du Dr. Koch, l'on ensemence les germes d'une colonie dans un milieu liquide composé comme il suit:

Bouillon légèrement alcalin, suivant la formule de Pierre Miquel. . .	50 cent. cubes.
Gélatine	1 gramme.

Si, après ensemencement, on soumet ce liquide à une température de 37° pendant le temps nécessaire pour le rendre trouble, on obtieut une culture douée d'une telle virulence que, malgré la résistance énorme des cobayes à cette cause pathogénique, elle peut, injectée hypodermiquement à la dose de 2 centimètres cubes, occasionner une mort rapide chez des individus de petite taille.

Une double dose leur est nécessairement et rapidement mortelle, produisant chez eux une perfrigération qui fait descendre le thermomètre à 6 ou 7 degrés au dessous de la température normale (37°), si on l'applique dans le rectum, à une profondeur de 4 centimètres; la perfrigération est accompagnée de cyanose, de

(1) Si plusieurs experimentaleurs ont complétement échoué dans leurs tentatitives de cholérisation par la voie hypodermique, cela provient de ce qu'ils n'ont pas employé des cultures fraiches en quantité suffisante, et procédant directement de la semence extraite des déjections d'un cholérique.

gémissements spontanés et de mouvements convulsifs, horripilations, anurie plus ou moins accentuée, rétrécissements de corps, poil herissé, regard triste et éteint; quelquefois, l'agonie est accompagnée de l'expulsion, par la bouche, d'un liquide verdâtre et de quelques gouttes, par l'anus, d'une mucosité transparente. A l'endroit des injections, il survient un infarctus dur et chaud et très-douloureux, accompagné d'hyperthermie locale très-accentuée. Cette phlegmasie peut se propager aux organes de l'abdomen, et *les altérations locales produites sont d'autant moins intenses que les symptômes généraux furent plus fulgurants.* .

. . . . . .

Les résultats que l'ont vient d'exposer sont constants, et cette constance prouve, d'une manière évidente, la pureté des cultures employées.

L'activité du bacillus-virgule paraît dépendre de deux substances, douées d'action différente, puisqu'il est possible d'obtenir des cultures pouvant à peine produire des altérations générales, et, par contre, donnant lieu à des phénomènes locaux très-accentués; de même qu'il est possible d'obtenir des cultures agissant en sens contraire, c'est à dire produisant une perfrigération générale extraordinaire et une inflammation locale à peine perceptible.

. . . . . .

. . . . . .

Je doute qu'un seul des microbes, dont la virulence a été atténuée pour servir aux inoculations préventives, donne des preuves aussi frappantes de la profonde immunité qu'il confère que celles fournies par le *bacillus-virgule*. Lorsqu'il a été convenablement atténué, son maniement est très-facile et sûr dans ses effets, n'exposant pas à la pyohémie ni à la septicémie. Injecté par la voie hypodermique, il n'envahit jamais la muqueuse gastro-intestinale. Si l'on prend un lot de cobayes, soumis d'avance à l'action prophylactique de ce michrophyte, et un lot pareil, vierge de toute inoculation préventive, et que l'on injecte aux deux lots une dose mortelle de culture virulente, il en résulte que les

cobayes vaccinés souffrent à peine un léger malaise, tandis que les autres meurent en quelques heures, présentant le syndrôme décrit précédemment.

Tels ont été les résultats observés par la commission de l'Académie de Médecine de Barcelone, chargée de juger nos travaux.

(11 Mars 1885)

Rapport de la Commission de l'Académie de Médecine de Barcelone, sur le Mémoire présenté à la Municipalité de cette ville, lorsqu'elle nous confia, en 1884, la mission d'étudier le choléra à Marseille et Toulon.

. . . . . .

. . . . . .

En diminuant les doses, ou bien en atténuant l'énergie des cultures par la seule action de l'oxigène et du temps, on arrive à posséder un liquide d'action moins intense; si on injecte ce liquide à des cochons d'Inde, ils n'éprouvent que des altérations peu accentuées et n'en sont pas moins vaccinés contre les effets de fortes doses de la même culture ou de cultures plus virulentes.

Avant de terminer son rapport, cette commission propose à l'Académie:

1° D'adresser au Dr. Ferrán une communication lui exprimant combien l'Académie apprécie ses spéciales et difficiles connaissances microbiologiques, connaissances qu'il ne doit qu'à ses propres efforts et à son amour de la Science; de le nommer membre correspondant de l'Académie, puisqu'il ne peut être

membre effectif, ayant sa résidence hors de Barcelone; de lui décerner une médaille commémorative d'or avec dédicatoire personnelle et la date du jour où aura été voté ce rapport.

2° De stimuler le zèle de la Municipalité de Barcelone, afin qu'elle facilite au Dr. Ferrán les ressources nécessaires à la poursuite de ses travaux ainsi qu'à ses voyages, s'il avait besoin d'y recourir pour la recherche de nouvelles données; enfin, si la loi ne s'y opposait pas, d'amener ladite Municipalité à créer un laboratoire (1) dans lequel le Dr. Ferrán puisse continuer ses études sur le choléra ou sur toutes autres maladies.

(9 Décembre 1884)

Extrait du Mémoire présenté à la Municipalité de Barcelone, sur la mission qu'elle nous confia en 1884 d'étudier le choléra à Marseille et Toulon.

. . . . . .

. . . . . .

Si l'on veut faire ressortir le phénomène prophylactique produit par une première injection, prendre un lot de cobayes et inoculer à chacun 1 centimètre cube de culture; quatre jours

(1) Ce laboratoire qui, par son organisation, est à la hauteur des mieux installés de toute l'Europe, fonctionne sous ma direction depuis trois ans et demi. Toutes les grandes découvertes et les problèmes qui intéressent au plus haut degré l' hygiène moderne y sont un objet constant d'application et d'étude.—Quant à ce qui est de la rage, grâce à la nouvelle méthode qui nous est propre, nous sommes arrivés à un degré de simplicité extraordinaire et nous avons obtenu de tels résultats que nos statistiques sont plus favorables que celles de n'importe quel Institut similaire. Nous avons eu jusqu'à ce jour (22 Octobre 1888) 69 inoculés du groupe A; 80 du groupe B, et 183 du groupe C. Total 332 vaccinés, tandis *qu' il n'y a eu qu'un seul décès.*

après, prendre un autre lot pareil, mais vierge de toute injection, et injecter à chacun des individus des deux lots une dose mortelle de la même culture; les effets ne peuvent alors être plus évidents; car, tandis que ceux qui on reçu l'injection préventive échappent à la mort, les autres meurent ou tombent gravement malades.

. . . . . .

Lorsque la culture est très-virulente, les effets locaux sont à peine sensibles; ceci est dû, peut-être, au peu de temps qu'ils ont mis à se développer, puisque la mort arrive au bout de quelques heures: les phénomènes hyperthermiques acquièrent, dans ce cas, peu d'importance et ils sont passagers; par contre, la perfrigération survient très-rapidement.

Le maximum de virulence appartient aux premières cultures de la série, en partant des virgules des selles.

. . . . . .

La particularité que, dans l'infection provoquée, les altérations de la calorification ne conservent pas toujours le même ordre d'apparition que dans l'infection spontanée, s'explique aisément si l'on admet notre théorie sur la thermogenèse dans le royaume organique. Voici ce que nous pensons sur ce cas particulier:=les phénomènes de la calorification sont réglés par le jeu de deux substances douées de propriétés chimiques opposées sur la généralité des protoplasmas; ces substances sont les diastases et les ptomaïnes. Les diastases, augmentant l'instabilité chimique des principes albuminoïdes, favorisent les oxidations, déterminant ainsi la chaleur qui accompagne tous les phénomènes vitaux. Par contre, les ptomaïnes, en vertu d'une sorte d'action tannante qu'elles exercent sur les dits principes, leur donnent de la stabilité chimique, et, de cette façon, ils sont soustraits, jusqu'à un certain point, du tourbillon des affinités, modérant ainsi la thermogenèse.

(16 Juillet 1884)

Note adressée à l'Académie de Médecine de Barcelone

Dans sa première séance d'Août 1884, l'Académie de Médecine de Barcelone reçut d'un de ses membres, D. Eduardo Bertrán, communication d'une note du Dr. D. Jaime Ferrán, intitulée «*Teoría sobre la profilaxis del cólera morbo asiático*», basée sur la doctrine des germes, et dont les conclusions étaient les suivantes:

1° Que l'infection cholérique est une intoxication due aux poisons élaborés par un microbe spécifique du choléra, poisons qui doivent être de la nature des diastases, des ptomaïnes ou des glucosides.

2° Que, dans le cas où l'on parviendrait à isoler les produits toxiques élaborés par le microbe, on pourrait, avec ses produits, provoquer la maladie, et même la mort, à la condition que les doses employées seraient assez fortes; tandis qu'avec de faibles doses on obtiendrait l'immunité.

3° Que, si l'on suppose que le microbe végète seulement dans le tube intestinal, ses produits toxiques doivent se dialyser et passer dans le sang.

4° Qu'à défaut de cultures artificielles desquelles on puisse extraire les dits produits, le sang des individus cholérisés pourra être utilisé pour donner l'immunité, en l'injectant hypodermiquement.

Le paragraphe suivant terminait ce travail purement théorique:

S'il arrivait un jour que l'expérience vint confirmer la vérité de notre théorie, comme le sont déjà certains faits sur lesquels

elle s'appuie, le triomphe ne serait pas pour nous: tous les honneurs, toutes les distinctions reviendraient de droit à celui qui, par ses travaux, a été notre maître et notre guide dans toutes nos études, à *l'immortel Pasteur* qui nous a inspiré.

Tortosa, le 16 Juillet 1884.

NOTA.—Plusieurs journaux professionnels et autres donnèrent le compte rendu de ce travail purement théorique. (Voir le *Progrès médical* de Paris, 1884, n° 34, page 689.)

PROTESTATION

DE

L'ACADÉMIE ROYALE DE MÉDECINE ET DE CHIRURGIE

DE BARCELONE

A l'Académie des Sciences de Paris

Monsieur le Président,

L'Académie Royale de Médecine et de Chirurgie de Barcelone qui, depuis 1885, à suivi pas à pas, théoriquement et expérimentalement, toutes les études et les essais du Dr. Ferrán, concernant la prophylaxie du choléra-morbus asiatique,

Qui admit les conclusions de ces travaux et accepta les résultats des expériences,

A eu connaissance, en son temps, de la Note du Dr. Gamaleïa, sur le même sujet, présentée à l'Académie des Sciences de Paris par l'illustre M. Pasteur, le 20 Août dernier.

Elle a été, malgré elle, on ne peut plus surprise de l'importance qu'on a voulu donner, par ce qu'il présentait de nouveauté scientifique, à un travail dont les conclusions sont, presque en totalité, la copie exacte de celles du Dr. Ferrán.

Qu'il lui soit donc permis, Monsieur le Président, de vous présenter succintement le parallèle desdites conclusions, tiré du texte même de la Note du Dr. Gamaleïa et du résumé des Notes et publications du Dr. Ferrán, parallèle que, pour plus ample informé, elle reproduit ci après:

(Voir le parallèle à la page 83.)

Vu ce qui précède, et malgré tout le respect que l'Académie de Médecine de Barcelone n'a cessé de professer envers l'Académie des Sciences de Paris, ainsi que pour son secrétaire perpétuel, l'illustre M. Pasteur,

Elle s'est cru autorisée à soupçonner que ce dernier, en rendant compte de la Note du Dr. Gamaleïa, ne laissât complètement de côté, peut-être par un oubli involontaire, les Notes remises par M. Ferrán à cette même Académie, en 1885 et 1886,

ainsi que ce qui a été publié tant sur les journaux de Médecine qu'en brochures et ouvrages en 1884, 1885 et 1886.

Comme il s'agit d'une question de la plus haute importance, elle ne saurait laisser passer, sans protester, un oubli aussi extraordinaire.

L'Académie des Sciences de Paris ainsi que celle de Barcelone ont, dans leurs archives, tous les documents où sont exposés les résultats des études et des expériences du Dr. Ferrán, sur la prophylaxie du choléra, ainsi que les statistiques concernant les innombrables et heureuses inoculations, pratiquées par ce professeur durant l'épidémie cholérique de 1885.

Hé bien, par l'examen de ces nombreuses données, dont nous transcrivons ci-après un extrait, tout homme impartial pourra se convaincre qu'il n'y a pas de motif sérieux de s'enthousiasmer de la *brillante* découverte du Dr. Gamaleïa et de laisser passer inaperçue celle bien antérieure du Dr. Ferrán. L'Académie de Barcelone croit en outre pouvoir puiser dans ces données les conclusions suivantes:

1° Que la respectable Académie des Sciences de Paris eut, dès 1885 et 1886, les données nécessaires pour s'assurer si oui ou non le bacillus-virgule donne l'immunité, puisqu'il fut consigné très-explicitement, dans les travaux du Dr. Ferrán, qu'une culture pure, dont la semence procèderait le plus directement possible des déjections d'un cholérique (culture virulente), est mortelle pour les cochons d'Inde, à la dose de deux centimètres cubes; or, ceci pouvant servir à prouver que ce microbe donne l'immunité, il en résulte que la découverte, faite par le Dr. Gamaleïa, de l'exaltation de la virulence chez les pigeons, perd toute son importance.

2° Qu'en 1885, il fut à la connaissance de cette même Académie que les cochons d'Inde, vaccinés avec des cultures ordinaires de bacillus-virgule, supportent parfaitement les doses mortelles des cultures virulentes.

3° L'Académie des Sciences de Paris fut aussi informée que les signataires des notes qui figurent dans l'ouvrage de Mr. Fer-

rán, intitulé «*Inoculación preventiva contra el cólera*», pages 132 à 136 et 275 à 279, ainsi que plusieurs milliers d'autres personnes, furent soumis à l'inoculation prophylactique du bacillus-virgule.

4° Qu'il résulte également desdites notes, ainsi que de plusieurs autres documents publiés depuis trois ans, que les cultures qui sont mortes sous l'action de la chaleur donnent l'immunité pour résister à l'action des cultures virulentes vivantes.

5.° Qu'une des notes, adressées par M. Ferrán à l'Académie des Sciences de Paris, a eu pour unique objet de l'informer que le *principe chimique* des cultures de bacillus-virgule donne également l'immunité aux cochons d'Inde, pour résister à l'action des cultures virulentes.

6° Il résulte encore des susdits travaux que le bacillus-virgule produit deux principes chimiques distincts: l'un doué d'action hypothermique, et l'autre d'action phlogogène; et, qu'avec le premier de ces deux principes, les animaux meurent rapidement sans qu'il apparaisse des phénomènes phlegmasiques locaux.

7° Que personne, avant M. Ferrán, n'avait parlé, devant cette illustre Académie, de vaccins chimiques, d'une manière aussi catégorique et aussi décisive; et que le savant M. Pasteur, son secrétaire perpétuel, ayant accepté, comme il le fit, le nom et l'idée de la découverte, il paraissait tout naturel qu'il fit mention de leur origine, consignée dans les notes de M. Ferrán, qui toutes sont passées par ses mains.

8° Que, étant connu l'esprit de justice qui doit animer une Corporation aussi respectable que l'est l'Académie des Sciences de Paris, on ne peut craindre un seul instant, qu'elle regarde avec dédain les travaux que le Dr. Ferrán lui a présentés dès 1885, tandis qu'elle recevrait avec une approbation marquée ceux que'elle a reçus en 1888 du Dr. Gamaleïa, lesquels coïncident d'ailleurs d'une manière extraordinaire avec ceux du microbiologue espagnol.

9° Que, pour le même motif, il y a lieu d'espérer que, lorsqu'elle le croira opportun, cette Académie se souviendra

de l'offre que M. Ferrán lui fit dès 1885 de renouveler devant elle les expériences qui font l'objet de ses travaux, *offre qui précéda* la campagne anticholérique de la même année, durant laquelle les inoculations atteignirent le chiffre énorme de plus de 50,000 dont 35.494 furent enregistrées officiellement par les autorités et par les médecins des localités contagiées.

L'Académie de Médecine de Barcelone sait très-bien que l'attitude de l'Académie des Sciences de Paris, et plus particulièrement celle de l'éminent M. Pasteur, viennent de rendre plus éclatant le triomphe des doctrines microbiologiques du Dr. Ferrán sur le mécanisme intime de l'infection et de l'immunité, et aussi celui de ses expériences sur le choléra aux yeux du monde scientifique qui, à la fin, juge toujours impartialement et avec droiture; mais, comme une question de priorité est en jeu dans cette affaire, l'Académie de Médecine de Barcelone, dans sa séance du premier Octobre courant, a décidé, à l'unanimité, de s'adresser à l'Académie des Sciences de Paris dans les termes dans lesquels elle le fait aujourd'hui, espérant bien, de la noblesse de ses sentiments et de son amour de la justice, qu'elle prendra en considération tout ce qui vient d'être exposé, et qu'elle daignera reconnaître le droit de priorité à la découverte du Dr. Ferrán sur celle du Dr. Gamaleïa.—Barcelone le 9 8bre 1888.

LE PRÉSIDENT,	LE SECRÉTAIRE,
Dr. Bartolomé Robert.	*Dr. Luis Suñé y Molist.*

(Suit un extrait des pièces qui justifient la présente réclamation.)

Note adressée à l'Académie de Barcelone le 16 Juillet 1884

Dans sa première séance du mois d'août 1884, l'Académie de Médecine et de Chirurgie de Barcelone reçut d'un de ses membres, D. Eduardo Bertran, communication d'une Note du Dr. D. Jaime Ferrán, intitulée «*Teoría sobre la profilaxis del cólera morbo asiático*», basée sur la doctrine des germes, et dont les conclusions étaient les suivantes:

1° Que l'infection cholérique est une intoxication due aux poisons élaborés par un microbe spécifique du choléra, poisons qui doivent être de la nature des diastases, des ptomaïnes ou des glucoses.

2° Que, dans le cas où l'on parviendrait à isoler les produits toxiques élaborés par le microbe, on pourrait, avec ces produits, provoquer la maladie et même la mort, à la condition que les doses employées seraient assez fortes; tandis qu'avec de faibles doses, on obtiendrait l'immunité.

3° Que, si l'on suppose que le microbe végète seulement dans le tube intestinal, ses produits toxiques doivent se dialyser et passer dans le sang.

4° Qu'à défaut de cultures artificielles desquelles on puisse extraire lesdits produits, le sang des individus cholérisés pourra être utilisé pour donner l'immunité, en l'injectant hypodermiquement.

Plusieurs journaux professionnels et autres rendirent compte de ce travail purement théorique. *(Voir le* PROGRÈS MÉDICAL *de Paris, 1884, n.° 34, page 689).*

Conclusions du Mémoire présenté à la Municipalité de Barcelone le 9 Décembre 1884

1° Que les cultures ayant le maximum de virulence sont les premières de la série, en partant des virgules des déjections cholériques.

2° Que les cultures virulentes, par l'injection hypodermique (2 cent. cub.), déterminent chez les cochons d'Inde une rapide perfrigération suivie de mort et une phlegmasie locale à peine visible.

3° Que les cultures moins virulentes produisent la fièvre et une phlegmasie locale, avec formation d'escarre couenneuse et une ulcère qui se forme immédiatement après et disparaît spontanément sans formation de pus.

4° Que les effets, produits chez l'homme par l'injection de 4 gouttes de culture virulente dans la région du triceps brachial, sont analogues à ceux produits chez les cobayes et disparaissent spontanément dans les 24 heures.

5° Que le sang des cobayes, pris à une certaine distance de la partie inoculée et semé dans des milieux nutritifs, produit des virgules.

6° Que le sang des personnes vaccinées, pris à une certaine distance de la partie inoculée, ne donne pas de virgules par culture.

7° Que les cochons d'Inde, vaccinés au moyen d'un centimètre cube de culture de bacillus-virgule, obtiennent l'immunité contre les effets d'une dose de la même culture qui serait mortelle pour un autre lot de cobayes non inoculés.

8° Que ces inoculations produisent chez l'homme la même action prophylactique que chez les cochons d'Inde, comme on put le remarquer sur 16 sujets soumis à l'expérience et dont plusieurs étaient médecins ou professeurs de médecine.

11 Mars 1885

Rapport de l'Académie de Médecine de Barcelone

CONCLUSIONS

13° Que, en diminuant la dose ou en atténuant l'énergie des cultures par la seule action de l'oxigène et du temps, on arrive à posséder un liquide d'action moins intense, qui produit chez les cobayes des altérations peu accentuées, leur donne la résistance nécessaire pour supporter les effets de plus fortes doses ou de cultures plus virulentes.

14° Ces mêmes expériences ayant été faites sur l'homme, mais à une plus faible dose, le fait de préservation en est résulté aussi évident que chez les animaux.

15° Que tout ce qui a été dit au sujet de la prophylaxie nous fait concevoir l'espérance que l'on aura trouvé le moyen d'éviter le choléra, mais qu'il n'est pas possible de l'affirmer sans que la preuve en soit faite en temps d'épidémie.

Mais, avant de terminer, elle propose à l'Académie;

1° D'adresser à M. Ferrán une communication lui exprimant combien l'Académie apprécie ses spéciales et difficiles connaissances en microbiologie, connaissances qu'il ne doit qu'à ses propres efforts et à son amour de la science; de le nommer membre correspondant de l'Académie, puis qu'il ne peut être membre effectif, ayant sa résidence hors de Barcelone; de lui décerner une médaille commémorative d'or avec dédicatoire personnelle et la date du jour où aura été voté ce rapport.

2° De stimuler le zèle de la Municipalité de Barcelone, afin qu'elle facilite au Dr. Ferrán les ressources nécessaires à la poursuite de ses travaux ainsi qu'à ses voyages, s'il avait besoin d'y recourir pour la recherche de nouvelles données; enfin, si la loi

ne s'y opposait pas, d'amener la dite Municipalité à créer un laboratoire, dans lequel le Dr. Ferrán puisse continuer ses études sur le choléra et sur toutes autres maladies.

---

27 Mars 1885

Article publié dans la «Independencia Médica» de Barcelone

CONCLUSIONS

1° Que pas un des microbes qui ont été atténués, afin de servir aux inoculations préventives, ne se prête mieux que le microbe-virgule à la preuve de la profonde immunité qu'il confère.

2° Que ce dernier n'expose ni à la pyohémie ni à la septicémie, et qu'il ne paraît pas avoir des tendances à envahir la muqueuse gastro-intestinale.

3° Que les cobayes, soumis à l'action prophylactique de ce microphyte, tolèrent impunément des dose mortelles de culture virulente.

4.° Que l'activité du bacillus-virgule paraît dépendre de deux substances douées d'action différentes, puisqu'il est possible d'obtenir des cultures qui déterminent des altérations générales et locales de nature phlegmatique, tandis que d'autres, au contraire, sont peu phlogogènes, et que, par contre, elles produisent un abaissement considérable de température.

---

31 Mars 1885

Note présentée à l'Académie des Sciences de Paris le 31 Mars 1885

CONCLUSIONS

1° Que les cultures pures de bacillus-virgule, faites avec de la semence procédant le plus directement possible des déjections d'un cholérique, sont plus virulentes et déterminent chez les cochons d'Inde des effets généraux caractérisés par une hyposthénie profonde et par la perfrigération, et des effets locaux de nature phlegmasique.

2° Que le maximum de virulence s'obtient en répandant ladite semence dans du bouillon très-nutritif et légèrement alcalin, laissant ensuite cette semence incuber à 37° pendant le temps strictement nécessaire pour que le bouillon devienne trouble.

3° Que les cultures virulentes occasionnent une perfrigération rapide et profonde, suivie d'une grande hypothermie.

4° Que, lorsque ces symptômes généraux sont rapides et violents, la phlegmasie locale ne prend pas de grandes proportions.

5° Que lorsque, par suite du peu de virulence de la culture, la phlegmasie locale prend du développement, elle est caractérisée par un infarctus chaud et douloureux avec formation d'une escarre couenneuse, laquelle, en tombant, laisse une plaie qui guérit facilement et spontanément sans formation de pus ni aucun symptôme de putridité.

6° Que, si l'on sème une goutte de sang d'un animal inoculé, on obtient le bacillus-virgule.

7° Que les cultures dans le bouillon s'atténuent spontanément.

8° Que les cultures dans la gélatine conservent assez bien leur virulence.

9° Que, si l'on vaccine un lot de cochons d'Inde avec la moitié de la dose de culture virulente qui suffirait pour les tuer, cette inoculation leur donne l'immunité pour supporter les effets de doses absolument mortelles pour un autre lot semblable de cobayes non vaccinés.

10° Que les effets de ces cultures chez l'homme sont analogues à ceux produits chez les cochons d'Inde, et proportionnels à la dose injectée.

11° Que, si l'on rapproche les symptômes les plus saillants observés chez plusieurs individus qui se soumirent volontairement à cette expérience, on arrive à former un tableau syndromique dont la ressemblance avec le vrai choléra est frappante: perfrigération de marbre, état lipothymique, lassitude générale, crampes, vomissements, tête lourde, sueurs froides et visqueuses, évacuations plus fréquentes que de coûtume, sans arriver toutefois à la vraie diarrhée du choléra.

12° Que tous ces symptômes d'hyposthénie sont suivis d'une hyperthermie générale qui monte jusqu'à 2°5, au dessus de la température normale.

13° Que ce syndrôme, si imposant qu'il soit, disparaît spontanément, sans qu'il soit jamais nécessaire de recourir aux ressources de la thérapeutique.

---

11 Juillet 1885

Ampliation à la note envoyée le 31 Mars à l'Académie des Sciences de Paris sur l'action pathogène et prophylactique du bacillus-virgule

CONCLUSIONS

1° Que, dans la note présentée le 31 Mars, se trouve indiqué le moyen d'obtenir une culture virulente.

2° Que dans cette note également est indiquée la dose que l'homme peut supporter.

3° Il est dit encore, en termes qui ne permettent aucun doute, que la cholérisation préventive s'obtient au moyen de doses graduées, ou au moyen de cultures atténuées spontanément.

4° Que, ayant fait connaître dans la première Note à l'Académie, la dose de culture que l'homme pouvait supporter, il en résultait la révélation très-claire et très-évidente du prétendu *secret* du vaccin du choléra.

---

11 Juillet 1885

Note présentée à l'Académie des Sciences de Paris le 11 Juillet 1885

CONCLUSIONS

1° Que, l'application des expériences consignées dans les notes antérieures ayant été faite à la prophylaxie du choléra chez l'homme, les résultats obtenus furent vraiment surprenants: à tel point que les statistiques, faites avec la plus rigoureuse exactitude, permettent d'affirmer le fait de l'arrêt presque instantané de l'épidémie.

2° Que le moyen d'acquérir cette immunité consiste à injecter le bacillus-virgule en culture pure à la dose de 2 cent. cubes.

3° Que l'immunité acquise est, jusqu'à un certain point, proportionnelle au nombre d'inoculations.

4° Que, chez les femmes qui allaitent, l'élimination des poisons du microbe du choléra a lieu par les mamelles, et donne aux enfants allaités un choléra expérimental toujours léger.

5° Que le lait, la sueur, les déjections et les vomissements de ces enfants ne produisent pas de virgules quand on les sème dans des milieux favorables à leur multiplication.

6° Que, cinq jours après la première inoculation, l'immunité commence à se manifester.

---

31 Juillet 1885

Note adressée à l'Académie des Sciences de Paris le 31 Juillet 1885

CONCLUSIONS

1° Que, si l'on injecte à des cochons d'Inde plusieurs centimètres cubes de bacillus-virgule mort, l'on obtient les mêmes résultats que par l'injection de culture vivante.

2° Que les animaux, inoculés avec de la culture *morte*, supportent ensuite des doses de culture *vivante* qui seraient mortelles pour les cochons d'Inde qui n'auraient pas été soumis à l'action de la culture *morte*.

3° Que le problème des vaccins chimiques est définitivement résolu, et que tout porte à croire, qu'avec le temps, on obtiendra des vaccins chimiques de tous les microbes pathogènes, dont les principes actits ne sont pas altérables par les substances capables d'occasioner leur mort.

---

10 Novembre 1885

Brèves considérations sur l'étiologie et la prophylaxie du choléra morbus asiatique.—Opuscule publié à Séville, faisant partie de la Bibliothèque des Sciences médicales.

CONCLUSIONS. (Page 38.)

. . . . . .
. . . . . .
. . . . . .

5° Le choléra est une intoxication aiguë, déterminée par un mycosis intestinal, dont le champignon est le bacillus-virgule.

6° Le poison, ou principe actif du champignon microscopique qui détermine le choléra, est de la nature de ceux auxquels l'homme et certains animaux peuvent s'habituer.

7° La température nécessaire pour causer la mort de ce champignon ne détruit pas l'activité de son poison.

8° Le champignon, injecté mort, peut déterminer les mêmes effets que le champignon vivant.

9° Le principe actif du bacillus-virgule, isolé au moyen de procédés chimiques connus, donne la résistance contre les effets du microbe injecté vivant, et vice-versa.

10° Les effets, déterminés par le microbe vivant ou par son principe actif, sont, jusqu'à un certain point, proportionnels à la quantité de culture injectée.

11° L'habitude est jusqu'à un certain point, proportionnelle au nombre d'inoculations reçues, et à la quantité de culture employée pour ces inoculations.

12° Chez l'homme, ce champignon ne s'adapte et ne se reproduit bien que dans le tube intestinal.

13° Le champignon, injecté dans le tissu cellulaire, vit quelque temps, mais ne se généralise pas.

14° Le meilleur moyen de s'habituer au poison de cette cause pathogène, c'est de le prendre en injections hypodermiques, à doses progressivement croissantes: la vaccination anticholérique ne consiste pas en autre chose.

15° Les cultures douées du maximum de virulence peuvent être injectées impunément dans le tissu cellulaire sous-cutané, sans qu'elles déterminent jamais de flegmons, quand elles sont pures.

16° Les résultats d'une habitude, ainsi obtenue, se traduisent par une perte progressive de la réceptivité individuelle pour contracter le choléra, et par une diminution extraordinaire des probabilités de mort, au cas d'infection.

17° La constance et la régularité que nous offrent ces faits, et qui constituent la caractéristique obligée de tous les faits qui sont assujettis à une loi, nous permettent de juger inutiles les mesures sanitaires qui vexent le commerce, et rendent difficiles les relations internationales ainsi que les rapports entre les villes et leurs habitants.

18° La création d'un Institut international de cholérisation préventive, dans tel endroit qui serait jugé le plus convenable, afin d'interdire la sortie à toute personne qui ne serait pas pourvoue du Certificat de réinoculation récemment délivré, éviterait l'importation du choléra avec plus de sûreté que les mesures sanitaires actuelles; de même que la cholérisation obligatoire, en cas d'importation, arrêterait les progrès de l'épidémie, dès son origine, et cela d'une façon plus sûre et plus efficace, et partant plus économique que les mesures actuelles, repoussées par la pratique, comme infructueuses et coûteuses, et aussi parce qu'elles paralysent l'activité de la vie moderne.

13 Janvier 1886

Note adressée à l'Académie des Sciences de Paris le 13 Janvier 1886

CONCLUSIONS

1° Que, chez les cobayes, les effets des injections hypodermiques de culture morte de bacillus-virgule sont, jusqu'à un certain point, proportionnels à la quantité de culture injectée.

2° Que l'immunité s'obtient au moyen d'injections plusieurs fois répétées.

3° Que les effets toxiques d'une culture vivante très-virulente sont plus accentués chez les cobayes qui on reçu les plus faibles doses de culture morte.

4° Que, si l'on injecte à des cobayes les poisons du bacillus-virgule extrait au moyen de procédés chimiques, ils acquièrent l'immunité contre l'action de doses mortelles de la culture vivante.

PROTESTATION

DE LA SECTION D'HYGIÈNE DU CONGRÈS MÉDICAL DE BARCELONE

A l'Académie des Sciences de Paris

Monsieur le Président,

J'ai l'honneur et la satisfaction de transmettre à l'Académie des Sciences, dont vous êtes le Président, la déclaration suivante en la priant très-instamment de vouloir bien en prendre connaissance.

Congrès Médical,

célébré à Barcelone du 9 au 15 Septembre 1888.

La section d'hygiène du Congrès Médical de Barcelone, dans sa dernière séance, tenue aujourd'hui 15 Septembre 1888

A décidé à l'unanimité de déclarer:

Qu'elle espère avec la plus grande confiance que l'Académie des Sciences de Paris, acceptant du Dr. Gamaleïa l'offre de faire devant elle ses expériences sur la vaccination du choléra, se souviendra de pareille offre que lui fit, il y a trois ans, le Dr. don Jaime Ferrán et qu'elle daignera reconnaître que le procédé du Dr. Gamaleïa est identique à celui de ce dernier, comme il est facile de s'en rendre compte par la simple lecture *des Comptes Rendus* de la dite Académie, *números des 13 Avril et 13 Juillet 1885*, et *18 Janvier 1886*.—Barcelone, 15 Septembre 1888.

Le Président, et professeur d'hygiène à la faculté de Médecine de Madrid, *Dr. Amalio Gimeno.*

Le premier Vice-Président, membre de l'Académie royale de Médecine de Barcelone, *E. Bertrán Rubio.*

Le deuxième Vice-Président, et chef du corps des Médecins hygiénistes de Barcelone, *Carlos Ronquillo.*

Le premier Secrétaire, et Vocal du Conseil sanitaire provincial, *P. García Faria.*

Le deuxième Secrétaire, et Bibliothécaire de la Faculté de Médecine, *J. Call y Morros.*

EXTRAITS DE DIVERS DOCUMENTS OFFICIELS

QUI ACCRÉDITENT NOS DROITS DE PRIORITÉ

Parmi les conclusions de la première Commission officielle, figurent les suivantes:

Que le liquide employé était une culture de virgules.

Que l'inoculation est inoffensive.

Que les statistiques paraissent favorables.

Tout le monde sait que cette commission, malgré ses nobles intentions et son désir de bien faire, ne put remplir son mandat jusqu'au bout, parce que le Ministre la rappela à Madrid, dit-on, pour des raisons économiques.

En outre, cette commission consigna dans son rapport:

Que le Dr. Ferrán est un homme de science, de probité et de bonne foi, qui étudie cette question avec une constance et un zèle admirables qui le rendent digne de la protection du Gouvernement et de la *reconnaisance de l' humanité.*

Du rapport de Dr. D. Anacleto Cabeza, Médecin major de l'Armée, délégué par le Ministre de la Guerre, nous déduisons les conclusions suivantes:

Que dans le vaccin se révèle toujours la présence du bacillus-virgule.

Que les inoculations sont inoffensives et que la prophylaxie paraît être une vérité.

A la vue de ce rapport et de celui du Médecin major de la Marine, Dr. D. Vicente Cabello, les Ministres de la Guerre et de la Marine autorisèrent les inoculations dans l'Armée.

Les conclusions du Dr. D. Eduardo García Solá, qui fut délégué par la Députation provinciale de Grenade pour étudier notre procédé, disent:

Que le liquide employé contient des virgules.

Que la méthode d'inoculation est des plus simples.

Que les effets, qui sont la conséquence de l'inoculation, n'offrent pas de gravité et ne *durent pas d'habitude* plus de 36 heures.

Les membres de la Comission déléguée par la Municipalité de Linares, D. Francisco Bautista, D. José Abellan et D. Antonio Ruiz, disent:

Que le vaccin consiste en une culture de bacillus-virgule et que, aussitôt qu'il y aura menace d'épidémie, l'on devra pratiquer les inoculations à Linares.

Le Dr. Tuñón, délégué par la Municipalité de Séville, dit que le vaccin est une culture du microbe même du choléra, non atténuée.—Ce Docteur a beau dire ensuite que les inoculations ne doivent pas être autorisées: son affirmation que le vaccin est une culture de bacillus-virgule nous suffit.

Le Dr. Leopoldo Murga, délégué par la Députation de Séville, dit dans son rapport:

Que la démonstration de la puissance pathogène des vigules sur les animaux peut se considérer comme un fait résolu et parfaitement démontré.

Que les inoculations, à dose suffisante, dans le tissu cellulaire sous-cutané des animaux, produisent une immunité assez marquée pour supporter les inoculations successives de plus fortes doses.

Que le syndrôme produit par l'injection de la culture pure de virgules offre, dans certains cas, beaucoup d'analogie avec le syndrôme du choléra.

Que le liquide employé pour les vaccinations consiste en une culture pure de bacillus-virgule, et que la technique pour sa préparation est des plus simples.

Que les troubles dus à l'inoculation n'offrent pas de gravité et *ne durent pas d'habitude* plus de 36 heures, ce qui nous fait croire qu'elle est inoffensive; les 150,000 injections, que représentent les 50,000 personnes inoculées, n'ont exigé d'ailleurs l'amputation d'aucun bras, pas plus qu'elles n'ont occasionné la mort des individus inoculés.

Que tous les faits défavorables, qui ont été publiés, manquent de fondement, comme le prouvent les documents transcrits.

Qu'il est absolument sûr de la véracité des statistiques, comme aussi de l'efficacité incontestable des vaccinations; c'est pourquoi il considère comme résolu le problème de la prophylaxie du choléra.

Les délégués de la Députation d'Albacète, les docteurs D. M. Furió, D. Francisco Romero et D. Francisco Iñigüez de Montoya, disent dans leur rapport:

Que l'inoculation du Dr. Ferrán est complètement inoffensive.

Qu'elle a une valeur prophylactique réelle et positive.

Les docteurs D. Pedro Angel de Osuna et le Dr. Cristóbal García, délégués par la Députation provinciale de Córdoba, terminent leur rapport en disant:

Qu'il n'existe pas de méthode prophylactique contre le choléra d'une efficacité aussi bien démontrée que les inoculations du Dr. Ferrán.

Les docteurs D. Pelegrín González de Castillo, D. Ezequiel Lorza et D. Donato Fernández Oñate, délégués par la Députation de Logroño, disent dans leur rapport:

Que les inoculations sont inoffensives.

Que la présence de virgules dans le vaccin est parfaitement démontrée.

Que tout porte à croire que le vaccin du choléra est découvert, et enfin, que, si cette épidémie envahissait sa province, l'on devrait pratiquer les inoculations.

Le Dr. D. José Rodriguez Martínez, délégué de la Coruña, dit dans son rapport:

La vaccination du Dr. Ferrán constitue un procédé sérieux, raisonnable et scientifique, qui ne saurait nuire à la salubrité publique et qui donne l'immunité.

Le Dr. D. Gaspar Fissac, délégué par la Députation de Ciudad-Real, dit dans son rapport:

Que le vaccin contient le microbe cholérigène et que les résultats des vaccinations sont très-satisfaisants.

Les docteurs D. Thomas Acha et D. Felix Michelena, délégués par la Députation provinciale de Guipuzcoa, disent:

Que le bacillus-virgule est positivement la cause du choléra.

Que notre vaccin est inoffensif.

Le Dr. Cajal, délégué par la Députation provinciale de Zaragoza, affirme:

Que, d'après ses propres expériences, les animaux inoculés avec des virgules en injection sous-cutanée, deviennent réfractaires aux effets de doubles doses de cultures.

Les docteurs D. Manuel Marín, D. Enrique de la Hos, don Antonio Escribano y D. Leopoldo Massó, qui pratiquèrent de nombreuses inoculations et purent en étudier, avec le plus grand soin, les effets et les résultats prophylactiques, affirment leur efficacité extraordinaire.

Le chef des travaux de statistique, qui accompagna la seconde Commission, conclut dans un sens favorable aux inoculations, malgré le peu de données qu'il put recueillir, l'épidémie ayant presque disparu.

Le Dr. Brouardel affirme dans son rapport:

Que les microbes qu'il vit dans notre liquide de culture ressemblent, à quelque chose près, au bacillus-virgule.

Les docteurs Van Ermengem et Paul Gibier, affirment dans leur rapport:

Que, 3 jours après l'inoculation, ils purent remarquer la présence de virgules en quantité dans la partie qui avait reçu l'injection, chez des individus qui avaient été vaccinés par nous. Ces Messieurs prirent en outre, entre 16 matras qui contenaient chacun un litre de vaccin, celui qui leur convint le mieux pour leur servir de sujet d'étude, et, de cet examen, il résulta que le liquide consistait en une culture pure de bacillus-virgule vivant.

Il ne sera pas posible, après cela, que l'on puisse nous disputer la priorité de la découverte du vaccin du choléra.

Si, après avoir admis que le bacillus-virgule est la cause du choléra,

Que l'injection du bacillus-virgule donne l'immunité,

Que nous pratiquions les inoculations avec le bacillus-virgule, on prétendait attribuer les honneurs de la découverte à un autre qui, *trois ans plus tard*, vient faire exactement ce que nous fîmes en 1885, *ce serait absurde*.

APPENDICE

APPENDICE

Pour répondre une bonne fois à ceux qui, pour combattre la valeur scientifique de nos travaux, font appel à des arguments extra-scientifiques, nous leur dirons:

1° Que toutes nos Notes et autres écrits, publiés avant qu'aucune Commission étrangère ne s'approchât de nous, sont de beaucoup plus explicites et plus détaillés que la Note du Dr. Gamaleïa.

2° Qu'avant qu'aucune Mission n'eût été déléguée pour analyser nos travaux, nous avions offert à l'Académie des sciences de Paris de les répéter sous ses yeux.

3° Que cette savante Corporation, qui fit à notre première Note les honneurs de l'insertion textuelle dans ses Comptes-Rendus, ne jugea pas à propos, pour des motifs que nous ignorons, d'accepter notre offre, à laquelle elle ne daigna même pas répondre.

4° Que, malgré que l'on nous traitât avec un tel dédain que rien ne justifiait d'ailleurs, nous eûmes l'intention de soumettre nos travaux à l'examen scrupuleux de n'importe quelle commission, à la condition qu'elle fut dirigée par Mr. Pasteur, par M. Koch ou par un auxiliaire quelconque des laboratoires de ces illustres savants.

5° Que M. Roux, personne très-compétente en bactériologie, refusa de faire partie de la commission française.

6° Que l'Académie royale de médecine et de chirurgie de Barcelone accepta, sur la demande de la Municipalité de cette ville, la mission d'étudier expérimentalement notre découverte, sur laquelle elle fit un rapport en tous points favorable. (*Voir page 37*).

7° Que le Gouvernement espagnol n'accepta pas *notre offre désintéressée* de mettre en pratique notre méthode prophylactique, malgré les excellents résultats qu'elle venait de donner dans le laboratoire. Qu'après avoir inutilement fait absolument tout ce qu'il importe de faire en pareil cas, nous nous crûmes le droit de pousser jusqu'au bout l'application de notre méthode, sans autre appui que celui de nos fermes convictions.

8° Que nous pratiquâmes gratuitement les 10,000 premières inoculations, dont l'analyse, sévèrement faite, nous donna l'entière conviction que le problème de la prophylaxie du choléra, chez l'homme, était chose résolue.

9° Que l'hostilité croissante du Ministre, ostensiblement révélée dans tous ses actes par l'opposition continuelle qu'il ne cessa de faire à la commission officielle nommée pour donner satisfaction à l'opinion publique, fit que cette commission dut se retirer, par ordre supérieur, avant d'avoir complètement rempli le mandat qui lui avait été confié.

10° Qu'une expérience, la plus importante qu'aient enregistrée les annales de la science, faite au milieu d'une opposition aussi formidable, ne pouvait se terminer sans ressources pécuniaires ou sans la protection qu'on nous refusait. C'est pourquoi nous dûmes mettre un prix, modique d'ailleurs, aux vaccinations, ce que nous ne fîmes toutefois que lorsque nous eûmes préalablement acquis la conviction de leur efficacité.

11° Que nous ne refusâmes jamais l'inoculation gratuite à la grande masse de pauvres qui la sollicitaient de toutes parts.

12° Que, s'il est vrai que nous nous crûmes en droit d'espérer des gouvernements une protection morale et matérielle, il n'en est pas moins vrai aussi que nous repoussâmes plusieurs fois des propositions tendant à convertir en une spéculation mercantile notre découverte scientifique et humanitaire.

13° Que, malgré le nombre considérable de plus de 50,000 personnes vaccinées par nous, notre modeste position antérieure n'a pas changé en quoi que ce soit.

14° Que l'Académie royale de Médecine et de Chirurgie de Barcelone, qui sut accorder à M. Pasteur la plus haute des récompenses, à l'occasion de la vaccine contre la rage, n'a pas hésité un instant à prendre fait et cause pour nous, contre le silence du Dr. Gamaleïa; ce que n'auraient certainement jamais consenti à faire ses honorables membres qui nous ont vus à l'œuvre, si nos études leur eussent paru dépourvues de valeur scientifique réelle et solide, ou s'ils eussent trouvé des claudications morales dans nos procédés d'application.

15° Qu'en admettant même que l'on pût considérer comme vraies toutes les inexactitudes qui ont été publiées au sujet de nos relations avec les commissions étrangères, ceci n'aurait rien à voir avec la vérité scientifique de notre découverte.

16° Enfin, à tous ceux que pourra intéresser l'étude sévère et impartiale de cette question, nous recommanderons la lecture attentive des travaux ci-après:

A. Conférence donnée à la Société des sciences naturelles de Glasgow, le 4 Novembre 1885, par le *Dr. Charles Cameron*, membre du Parlement anglais. Ce savant, discutant nos statistiques, admet hypothétiquement comme bons tous les arguments qui se sont accumulés contre elles; et, en fin de compte, ce résultat a toujours été absolument favorable à notre méthode.

B. L'ouvrage du docteur portugais, D. Eduardo Abreu, intitulé «*O Medico Ferrán e o problema scientifico da vaccinaçao cholerica* (Lisboa, 1885)»; c'est une espèce d'histoire critique de notre campagne, écrite avec sévérité et justice par une personne qui étudia de très-près cette question, sans entretenir avec nous la moindre relation.

C. Notre ouvrage intitulé «*La inoculación preventiva contra el cólera morbo asiático*», publié à Valence en 1886. Il contient notre doctrine sur le mécanisme intime de l'immunité; l'exposé le plus détaillé de tous nos travaux; l'exposé critique des rapports de toutes les commissions nationales et étrangères, qui étudièrent cette question; et enfin, les statistiques des inoculations faites dans plusieurs localités.

Quant à ceux enfin qui persistent à égarer l'opinion en faisant appel, pour nous combattre, à des arguments extra-scientifiques, nous les prierons seulement de jeter les yeux sur l'histoire de la vaccination générienne, sur celle de la vaccination anti-charbonneuse, et sur l'histoire de la grande question de la rage, qui, venant après notre campagne anticholérique, attira vers elle toutes les attaques, quelquefois peu nobles et peu courtoises, qui, auparavant, nous étaient destinées: peut être ainsi, voyant leur portrait dans quelques uns de ceux qui, pour des motifs peu dignes, ont attaqué ces découvertes, sentiront-ils naître en eux des sentiments humanitaires ou patriotiques qui les amèneront à observer une conduite sage et modérée, dans la discussion qui se rouvre aujourd'hui sur la vaccination anticholérique.

LA PRÉTENDUE DÉCOUVERTE

DU DR. GAMALEÏA

COMPTES-RENDUS

DES SÉANCES DE L'ACADÉMIE DES SCIENCES

SÉANCE DU LUNDI 20 AOÛT 1888.

Physiologie pathologique. — Sur la vaccination préventive du choléra asiatique (1). Note de Mr. N. Gamaleïa, lue à l'Académie par Monsieur Pasteur.

«Odesa, 12 août 1888.

» Le travail suivant n'est qu'une simple et fidèle application de la *méthode expérimentale* qui a été créée au laboratoire de M. Pasteur, et qui a déjà donné de si beaux résultats pour le choléra des poules, le charbon, le rouget des pores et la rage.

» L'auteur n'a pas besoin de rappeler quel obstacle cruel s'est opposé, il y a cinq ans, à l'application de cette méthode au choléra asiatique. Cet obstacle a forcé M. Pasteur de laisser cette maladie pour les recherches de ses futurs élèves.

» Or, l'auteur, comme nous l'avons dit, n'a fait qu'appliquer au choléra deux grands principes de la *méthode expérimentale*: celui de la virulence progressive et celui des vaccins chimiques.

» Il est connu que les cultures ordinaires du vibrion cholérique n'ont qu'une virulence minime, à ce point que M. Koch, qui les a découvertes, a cru, après de nombreux échecs, que le

---

(1) La note du jeune physiologiste russe est reproduite ici telle qu'elle a été écrite en français tout entière de sa main. (Note de Mr. Pasteur.

choléra n'était pas inoculable aux animaux. De l' autre côté, les élèves de M. Pasteur, lors de la mission française en Egypte, n'ont qu'une seule fois réussi â donner le choléra à une seule poule.

» Or, il est facile de douer le vibrion cholérique d'*une virulence extrême*: il ne faut pour cela que le porter sur un pigeon après un pasage par le cobaye. Il tue alors les pigeons en leur produisant un choléra sec (avec l'exfoliation de l'épithélium intestinal). Ce qui est plus important encore, le microbe apparaît aussi dans le sang des pigeons qui ont succombé. Après quelques passages, ce microbe acquiert une telle virulence que le sang des pigeons de passage, en dose d'une ou de deux gouttes, tue tous les pigeons frais dans l'espace de huit a douze heures.

» Ce virus tue aussi, avec des doses encore plus petites, les cobayes.

» Il est important de noter que tous les animaux de ces deux espèces, sans exception, succombent à l'infection virulente.

» Avec ce virus absolument mortel nous avons pu constater l'existence d'une *immunité cholérique* Ainsi, nous avons inoculé un pigeon deux fois avec une culture ordinaire (non virulente) du choléra: la première fois dans les muscles pectoraux, la deuxième, dans la cavité abdominale. Ce pigeon est devenu réfractaire à l'infection réitérée, par le virus le plus virulent, le sang des pigeons de passage. Le fait de l'immunité a été ainsi constaté.

» Maintenant, si l'on cultive ce virus de passage dans un bouillon nutritif, et si l'on chauffe ensuite cette culture à 120° pendant vingt minutes pour tuer sûrement tous les microbes qu'elle contient, on constate alors que le chauffage a laissé subsister une substance très-active dans la culture stérilisée. Cette culture, en effet, contient une substance toxique qui détermine des phénomènes caractéristiques chez les animaux d'expérience.

» Inoculé en quantité de 4 centim. cubes à un cobaye, le bouillon stérilisé produit un abaissement progressif de la température et la mort en vingt à vingt-quatre heures (à l'autopsie, on

touve une hyperémie prononcée de l'estomac et des intestins et, comme de raison, une absence complète de microbes cholériques).

» Les pigeons succombent aussi avec les mêmes phénomènes morbides. Seulement, ils sont plus résistants vis-à-vis de ce poison, et leur mort n'arrive qu'à la suite d'une dose de 12 centimètres cubes, injectés à la fois.

» Si, au contraire, on leur introduit cette même quantité de 12 cent. cubes, mais en trois, quatre ou cinq jours (en injectant, par exemple, 8 c. c. le premier jour et 4 c. c. le surlendemain) on ne les tue plus.

» Sur ces pigeons, on constate un phénomène de la plus haute importance: ils sont devenues *réfractaires au choléra.*

» Le virus le plus virulent, le sang d'un pigeon de passage, inoculé même en quantité de 0c 5, n'est plus capable de les tuer.

» La vaccination des cobayes réussit encore plus facilement: en leur introduisant le bouillon toxique et vaccinal par la quantité de 2 c. c., on les vaccine en deux ou trois séances (en tout 4 c. c. à 6 c. c.). Ainsi, nous sommes en possession d'une *méthode de vaccination préventive du choléra.*

» De plus, cette méthode est fondée, comme on l'a vu, sur l'emploi des vaccins stériles. Et elle possède tous les avantages de la vaccination chimique: la *sûreté* et la *sécurité*, puisque le vaccin chimique peut être mesuré d'une manière tout à fait rigoureuse et introduit par des doses assez petites pour être entièrement inoffensif, tandis que la somme de celles ci peut donner la quantité voulue, nécessaire pour une immunité complète. Ainsi, dans nos expériences, l'immunité est conférée *sans danger* et *sans exceptions*. Nous espérons, par conséquent, que cette méthode pourrait être appliquée à la vaccination humaine pour préserver les populations du choléra asiatique.» (1).

M. Pasteur, après la lecture de cette Communication, ajoute:

« Dans une lettre particulière que j'ai reçue en même temps que la Note qui précède, le Dr. Gamaleïa s'exprime ainsi:

---

(1) Voir la note finale page 89.

» Je vous autorise à déclarer que je suis prêt à répéter toutes mes expériences dans votre laboratoire, à Paris, en présence d'une Commission de l'Académie des Sciences. Je m'offre également à trouver sur moi-même la dose inoffensive et suffisante pour la vaccination humaine, comme aussi d'entreprendre un voyage dans les pays ravagés par le choléra pour prouver l'efficacité de la méthode.

» Si vous jugez nécessaires quelques autres détails, je puis vous les donner dans une Note complémentaire , où je pourrais vous parler de la durée de l'immunité, du mode d'infection, etc.

» J'ai l'honneur de prier, Monsieur le Président de l'Académie de vouloir bien renvoyer la Note de M. Gamaleïa à la Commission du grand prix Bréant sur le choléra.

» En ce qui me concerne, il est inutile de dire que j'accepte avec empressement que les expériences de M. Gamaleïa soient faites dans mon laboratoire conformément au désir qu'il m'en exprime. M. Gamaleïa a déjà travaillé, à plusieurs reprises, au milieu de nous; notamment dans l'année 1886, lorsqu'il fut envoyé à Paris par la Municipalité d'Odessa, à la demande de la savante Compagnie de Médecins russes de cette ville, afin d'étudier la pratique des inoculations préventives de la rage, méthode dont il nous fait connaître aujourd'hui une extension et une application si remarquable à la vaccination préventive du choléra asiatique. Etc.»

PARALLÈLE

ENTRE LES CONCLUSIONS DE NOS TRAVAUX ET CELLES DE LA NOTE DU DR. GAMALEÏA

PARALLÈLE

Conclusions de nos travaux présentés à l'Académie des Sciences de Paris, en 1885 et 1886.

1° Que la première culture, faite avec de la semence procédant directement des déjections d'un cholérique, possède une grande virulence.

2° Que 2 centimètres cubes de cette culture, injectés hypodermiquement, suffisent pour tuer un cochon d'Inde.

3° Que les cochons d'Inde, inoculés avec les cultures ordinaires, deviennent réfractaires à l'action du virus mortel.

4° Que les cultures virulentes, dont les microbes ont été tués par l'action de la chaleur, conservent leurs propriétés nuisibles.

5° Que la mort survient avec un abaisement rapide de température, accompagné de phénomènes locaux d'hyperhémie.

Conclusions de la note du Dr. Gamaleïa presentée à l'Académie des Sciences de Paris en 1888 (20 Août).

1° Qu'il est facile de donner au bacillus-virgule une virulence extraordinaire, en le cultivant en série chez des pigeons (1).

2° Que de petites doses de ce virgule à grande virulence suffisent pour tuer les cochons d'Inde.

3° Que les pigeons, inoculés avec des cultures ordinaires, deviennent réfractaires à l'action du virus mortel.

4° Que les cultures virulentes, dont les microbes ont été tués par l'action de la chaleur, conservent leurs propriétés nuisibles.

5° Que la mort survient avec un abaissement rapide de température et des phénomènes locaux d'hyperhémie.

(1) Comme on peut le voir, tout ce qu'a de nouveau la découverte du Dr. Gamaleïa est renfermé dans ce premier paragraphe.

6° Que les injections de culture morte, plusieurs fois répétées, donnent l'immunité pour résister à l'action d'une dose excesivement mortelle de culture virulente vivante.

7° Que pour vacciner les cochons d'Inde avec une culture morte, il suffit de 9 à 15 cent. cub. de culture morte, injectée en trois fois.

8° Que le bacillus-virgule apparaît dans le sang des animaux inoculés avec de la culture vivante virulente.

9° Que, l'application de ces résultats ayant été faite à la prophylaxie du choléra chez l'homme, pendant l'épidémie cholérique de 1885, l'on obtint les résultats les plus surprenants: on parvint, dans plusieurs localités, à arrêter brusquement le fléau dans un intervalle de cinq jours, comme l'attestent des statistiques irréfutables qui contiennent la liste détaillée de plus de 50,000 personnes inoculées; 35,494 d'entre elles furent officiellemet enregistrées par les médecins et par les autorités civiles et ecclésiastiques dont les signatures furent, en outre,

6° Que la dose de 12 centim, cubes de culture morte, injectée en trois fois, au lieu de tuer, donne l'immunité contre l'action d'une dose excessivement mortelle de culture virulente vivante.

7° Que pour vacciner les cochons d'Inde avec de la culture morte, une dose de 4 à 6 centim. cubes, injectée en trois fois, est suffisante.

8° Que le bacillus-virgule apparaît dans le sang des animaux inoculés avec de la culture vivante virulente.

dûment légalisées par des notaires.

Toutes ces données existent si complètes, qu'elles permettront, en toute occasion, à l'Académie des Sciences de Paris, ainsi qu'au Dr. Gamaleïa, de contrôler l'efficacité de nos inoculations prophylactiques contre le choléra épidémique. Loin de craindre ce contrôle, si méticuleux dût-il être d'ailleurs, nous prions très-instamment et l'Académie et le Dr. Gamaleïa de le rendre effectif.

NOTE FINALE

NOTE FINALE

Nous croyons devoir répéter ici ce que nous avons déjà rendu public dans nos écrits au sujet de la valeur théorique et pratique des vaccins chimiques du choléra. La portée théorique en est indiscutable, attendu que leur découverte, faite par nous, contribue grandement à rendre très-clair le mécanisme obscur de l'immunité; quant à leur valeur pratique, elle ne sera jamais très-considérable pour ce qui est du choléra: ceci nous l'affirmons avec la double autorité que nous donnent notre qualité d'inventeurs et nos connaissances pratiques de cette question. Les épidémies de choléra, comme la maladie elle-même, offrent une marche excessivement rapide; et, lorsque la panique s'empare des populations et que des milliers de personnes viennent, à la fois, demander la vaccination, on doit abandonner tout procédé qui ne peut donner, en une seule inoculation, l'immunité suffisante pour arrêter, à bref délai, la marche de l'épidémie, parce que l'application en est pratiquement impossible: avec le vaccin chimique, tel que nous le connaissons aujourd'hui, il n'est pas possible d'obtenir ce résultat, puisqu'il exige plusieurs inoculations successives pour conférer un faible degré d'immunité, ce qui demande un espace de temps relativement long, temps dont il sera rarement possible de disposer dans de pareilles circonstances où tout doit être simple et bref. Tant que l'inoculation du bacillus-virgule vivant sera aussi inoffensif que nous l'ont démontré environ 150.000 injections d'un centimètre cube chacune, il sera toujours inutile et peut-être nuisible de recourir à la culture morte ou à la ptomaïne du virgule. Pourquoi fatiguer les personnes et perdre du temps en répétant les injections de culture morte, lorsqu'une petite quantité de culture vivante, logée dans les tissus cellulaires, se charge de céder pendant quelques jours

à l'organisme le principe toxique qui doit lui conférer l'immunité?... Si la cornue vivante capable d'élaborer cette précieuse substance peut fonctionner impunément dans l'intérieur de nos tissus, pourquoi le travail inutile d'injections tant de fois répétées? Il semble résulter en outre, *de récentes investigations*, que l'immunité conférée par la culture morte est extrêmement fugace.

Si les cellules de l'écorce de quinquina pouvaient vivre dans le tissu cellulaire et y continuer l'élaboration de l'alcaloïde fébrifuge, comme le virgule peut y vivre et y élaborer son principe vaccinogène, y aurait-il un praticien assez dépourvu de bon sens pour s'obstiner à fatiguer ses malades en leur injectant, à diverses reprises, la quinine que le chimiste nous donne déjà isolée, au lieu de leur injecter une petite quantité de ces cellules en une ou deux fois seulement? Le phénomène de l'habitude et de l'immunité, pour se produire à un degré convenable, exige que l'organisme reste, pendant un certain temps, sous l'action du principe vaccinogène, et le vaccin chimique ne peut maintenir avec constance et régularité ce degré de saturation qui est nécessaire parce que le toxique, qui cède à l'organisme le virgule injecté mort, est rapidement éliminé par les émonctoires naturels, et toute action prophylactique cesse au bout de quelques heures, si l'on ne pratique pas une nouvelle injection après un très-court délai; de là une perte de temps extraordinaire que l'on éviterait en injectant le virgule vivant, puisque, dans ce cas, à mesure que l'organisme élimine le principe vaccinogène, le virgule en cède de nouvelles quantités dans des proportions toujours absolument inoffensives.

Dans d'autres maladies moins rapidement mortifères, les vaccinations chimiques pourront avoir quelque application; mais elles ne seront jamais appliquées contre le choléra que par le très-petit nombre de personnes prévoyantes qu'un danger prochain ne menace pas encore, et qui ont une peur que rien ne justifie des injections de la culture vivante.

Quand les nouvelles doctrines auront jeté de profondes racines dans les Ecoles et qu'il en sortira une génération de méde-

cins douée de convictions fermes, non seulement la prophylaxie du choléra ne se pratiquera pas au moyen de vaccins chimiques, mais les injections hypodermiques de culture vivante seront elles-mêmes remplacées avantagcusement par quelque chose de plus simple et de plus pratique.

Nous prions très instamment l'Académie des Sciences de fixer son attention sur ce que nous allons dire (quoique cela puisse aujourd'hui ressembler à une utopie), afin de se le rappeler en son temps:=La vaccination cholérique de l'avenir sera le comble de l'innocuité en même temps que celui de la simplicité. Nous avons vu plusieurs fois que 5 ou 6 gouttes d'une culture de virgule cholérigène, dont la virulence est telle qu'elle tue les cochons d'Inde à la dose de 4 à 6 centimètres cubes injectés hypodermiquement, peuvent être bues sans produire autre chose qu'une cholérine qui guérit spontanément. Le Dr. Van Ermengem vit comment notre ami, M. Pauli, en but 8 ou 10 gouttes; nous en bûmes nous-même plusieurs fois pendant l'épidémie, et avec nous beaucoup d'autres personnes qui n'étaient pas vaccinées. Ce fait étant de la plus rigoureuse exactitude, étant également certain que les cholérines qui précèdent l'apparition du choléra grave donnent l'immunité aux personnes qui sont passées par ces cholérines, la méthode de cholérisation pratique, la méthode qui s'imposera un jour, consistera à verser dans les dépôts d'eau et dans les fontaines qui approvisionnent les populations, la quantité nécessaire de culture atténuée afin que, mélangée avec l'eau potable, elle exerce chez tous les membres à la fois de ces populations une espèce de vaccination dont on ne se doutera même pas. Qu'importe que les égouts se remplissent ensuite de virgules, si tout le monde a acquis l'immunité? Nous savons en outre que les virgules déjectés ne sont pas très virulents et que l'oxigène vient encore exercer sur eux une action très-rapidement atténuante.

Si, malheureusement, le choléra venait envahir de nouveau notre patrie, il ne manquerait pas de localités entières qui se soumettraient à nos expériences, et nous les entreprendrions

résolument et avec l'entière confiance d'obtenir, sans le moindre danger, le succès le plus complet.

Après tout ce qui a été dit, ce serait tâche inutile, ce serait peine perdue que de chercher de la notoriété en suivant un chemin que nous avons frayé nous-mêmes et que nous avons étudié avec le plus grand soin; vouloir recueillir quelques miettes de la gloire qui nous revient, comme inventeurs des vaccins anti-cholériques, ne saurait être une satisfaction pour les esprits élevés, pour les grandes intelligences qui dédaignent de faire parade d'un mérite qui appartient à autrui.